# PCT WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NICH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBET AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) INTERNATIONALE ZUSAMMENARBET AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

INTERNATIONALE ZOSAMMETANIC	DELL	
) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : A61K 9/50, 9/54	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/06385 (43) Internationales
		Veröffentlichungsdatum: 19. Februar 1998 (19.02.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH (22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1997 (		NO, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent
(30) Prioritätsdaten: 2006/96 15. August 1996 (15.08.96)	c	H Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PHARMA GMBH [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 79295 Neuenburg (DE).	LOSA 13,	N 0-
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUBER, Peter Stallenrain 14, CH-4103 Bottmingen (CH).	[DE/CI	n:
(74) Anwalt: A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHM/ Holbeinstrasse 36-38, Postfacii 160, CH-4003 Bas	ANN A iel (CH	G; h
	_	

(54) Title: EASY TO SWALLOW ORAL MEDICAMENT COMPOSITION

(54) Bezeichnung: GUT SCHLUCKBARE ORALE ARZNEIFORM

#### (57) Abstract

An easy to swallow pharmaceutical composition consists of one or several conted particles with a core which contains an active subtance and a coat with one or several levers. The coating layer(s) contain at least one hydratable, pharmaceutically acceptable polymer which in context with salive or water forms a coherent, moulable, viscous mass with a stippery surface which does not athere to the mucous membranes of the mouth and which prevents the active substance-containing particles from leaving the mass and releasing the active substance in the mouth cavity. The coating layer or the outermost costing layer contains an effective amount of a feast one saliving promoting agent. The formation of a mouldable, slippery mass and the taste-masking properties of the costing make the composition suitable in particular for administering highly dosed or bad tasting active substances, and can perfectly be swallowed even without any liquid.

#### (57) Zusammenfassung

Gu schluchbare pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein oder mehrere überzogene Teilchen, die einen wirkstoffhatligen Kem und einen aus einer oder mehreren Schlechen bestehenden Überzug safwichen, wobei (a) die Überzugsschichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mis Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfätelse schlighrige, an der Mundschleinbaus nicht läbenbed Masse bilder, die den Austritt von wirkstoffhatligen Teilchen aus der Masse und die Freiserzung von Wirkstoff in der Mundhohle verhindert, und (b) die Derrugsschicht bzw., die Jusserne der Überzugsschichten eine wifssam Menge mideszent einest gelichmisseffortenden Minder ein Derrugsschien zu der Werten der Derrugsschienben eine wifssam Menge mideszent einest gelichmisseffortenden Minder einhalte. Farmulierung inteksondern auch zur Verabreichung bochdosierter oder schlecht schmeckender Wirkstoffe und sie kann vorzugsweise auch ohne Gertrikt eingenommen werden.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopftögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenica	
AM	Armenica	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei	
AT	Osterreich	FR	Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal	
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swaailand	
AZ	Aserbaidschap	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad	
BA	Bosnien-Hersegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo	
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan	
BE	Belgion	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan	
RF	Burkina Faso	GR '	Griechen/an/1		Republik Mazedonien	TR	Türkei	
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago	
BJ.	Benin	1E	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine	
BR	Bruilien	(L	Israel	MR	Mauretanien	UG	'Uganda	
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von	
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko.		Amerika	
CF	Zentralafrikanische Republik	JP.	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan	
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam	
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien	
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe	
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen .			
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal			
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien			
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation			
DE	Deutschland	ш	Liechtenstein	SD	Sudan			
DK	Dánemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden			
FR	Feeland	LR	Liberia	SG	Singspor			

#### Gut schluckbare orale Arzneiform

Die Erfindung betrifft eine gut schluckbare pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, enthaltend mindestens eine pharmazeutisch aktive Verbindung in s wirksamer Menge und umfassend ein oder mehrere überzogene Teilchen, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und eine Methode zur Behandlung oder Verhutung von Krankheiten.

Die orale Einnahme fester Arzneiformen, wie Tabletten oder Kapseln, ist insbesondere in Abhängigkeit von ihrer 10 Grösse mit Problemen behaftet, wobei vor allem bei Kindern und älteren Menschen oft Schluckbeschwerden auftreten können. Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Tabletten oder Kapseln kann zwar die Schluckbarkeit verbessern, beeinträchtigt aber andererseits die Patienten-Compliance. Um 15 diese Probleme zu umgehen wurden bereits alternative Formulierungen vorgeschlagen, beispielsweise Pulver oder Granulate, die zu Suspensionen angerührt werden, Tabletten, die im Mund zerfallen, oder Kautabletten. Tabletten, die im Mund zerfallen; und Kautabletten sind aber für Wirkstoffe mit unangenehmem Geschmack oder für Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung im allgemeinen wenig geeignet, da die zu diesem Zweck vorhandenen Überzuge durch den Tablettierprozess bzw. den Kauvorgang unvermeidlich beschädigt werden. Andererseits setzen sich im Falle von Suspensionen die Teilchen rasch ab und können beim Trinken meist nur unvollständig eingenommen werden, was zu unakzeptablen Abweichungen in der Dosierung führt. Durch Erhöhung der Viskosität kann dieses Problem nicht in befriedigender Weise behoben werden, weil eine entsprechend viskose Flüs-30 sigkeit nur ungern getrunken wird.

In EP-A-0 313 328 werden Brausetabletten oder wasserdispergierbare Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung beschrieben, die durch Verpressen retardierter Teilchen mit einem Brausekörper oder anderen wasserdispergier-5 baren Ingredientien erhalten werden und in denen die retardierten Teilchen einen Überzug, enthaltend ein wasserquellhares Acrylpolymer und ein wasserlösliches hydroxyliertes Cellulosederivat, aufweisen. Beide Tablettenarten zerfallen in Wasser oder in der Mundhöhle und die freigesetzten Teilchen können zusammen mit den Hilfsstoffen geschluckt werden. Infolge des Zerfalls der Tablette können jedoch einzelne Teilchen im Glas oder in der Mundhöhle zurückbleiben. womit Abweichungen von der gewünschten Dosis auftreten können bzw. die Gefahr besteht, dass in der Mundhöhle schlecht 15 schmeckende Wirkstoffe freigesetzt werden können. Ferner kann in Abhängigkeit des Anteils an wasserlöslichem hydroxvliertem Cellulosederivat die Freisetzungscharakteristik beeinträchtigt und der Wirkstoff zu rasch freigesetzt werden.

In ähnlicher Weise wird in EP-A-O 459 695 vorgeschlagen, Wirkstoffteilchen zur Geschmackskaschierung und/oder Verzögerung der Freisetzung mit einem Gemisch, umfassend Celluloseacetat und/oder Celluloseacetatbutyrat und Hydrokypropylcellulose, zu überziehen, wobei jedoch die überzojenen Teilchen vorzugsweise zu einer Kautablette verpresst werden. Diese haben aber – wie auch die vorangehend erwähnten Brausetabletten und wasserdispergierbaren Tabletten – den Nachteil, dass durch den Tablettierprozess die Retardhüllen oder geschmackskaschierenden Hüllen teilweise verletzt werden, womit die Freisetzungscharakteristik in unarwünschter Weise verändert wird bzw. in der Mundhöhle schlecht schmeckende Wirkstoffe freieesetzt werden konnen,

was dazu führen kann, dass der Patient das Präparat ablehnt.

In WO-A-93/01800 wird hingegen empfohlen, ein Mikrogranulat aus einem biologischen Wirkstoff (insbesondere
seinem Protein) und einer schwachen Base nur teilweise mit
einem Material zu überziehen, das die Freisetzung in der
Mundhöhle und im Magen verzögert, und das teilweise über
zogene Mikrogranulat mit einer Teilchengrösse von 50 bis
500 µm mit einem Säuerungmittel, das in Lösung einen pHWert von 1,5 bis 6 ergibt, und einem gelbildenden Mittel zu
vermischen. Der bloss teilweise enterische Überzug soll zusammen mit der pH-Pufferung gewährleisten, dass eine Inaktivierung des biologischen Wirkstoffes vermieden und andeErseits eine allmähliche Freisetzung im Dünndarm gewähr-

Uber Pellets oder Granulatteilchen, die durch einen Überzug geschmackskaschiert werden, wird auch in WO-A91/16043 berichtet. Die überzogenen Teilchen können zusammen mit einem Polymer (Xanthan-Gummi), Süssstoffen und Arozo mastoffen in Sachets abgefüllt werden. In ähnlicher Weise wird ferner in BR-A-9 403 617 empfohlen, Arzneimittel mit unangenehmem Geschmack in Form von Mikropellets mit einem natürlichen oder synthetischen Überzug herzustellen und diese mit Verdickungsmitteln, Süssstoffen, Aromastoffen und 5 Farbstoffen zu mischen.

Demgegenüber wird in EP-A-0 662 320 ein Gemisch von bis zu 40 Gew.-% eines oral verabreichbaren Arzneimittels, mindestens 3 Gew.-% eines Geliermittels wie vorgelierte Stärke und bis zu 5 Gew.-% eines Bindemittels als trockene Gel-Zusammensetzung beschrieben, die beim Mischen mit der doppelten bis fünfzehnfachen Menge Wasser ein homogenes haferschleimartiges Gel ergeben soll. Im Falle von bitteren Wirkstoffen wird empfohlen, zusätzliche ein Maskierungsmittel wie Propylenglykol, Glycerin oder Polyethylenglykol s oder einen Geschmacksverbesserer wie Kaliumglutamat oder Natriuminosinat zu verwenden oder – alternativ – den Wirkstoff zu pulverisieren und mit einem Maskierungsmittel zu überziehen.

In US-A-4 882 169 werden überzogene Pellets mit einem

Durchmesser von 0,2 bis 3,0 mm vorgeschlagen, die in Wasser
eine vollig homogene Dispersion bilden und die einen Kern,
enthaltend Mikropartikel mindestens einer pharmazeutisch
wirksamen Substanz, gegebenenfalls einen oder mehrere freigabesteuernde oder geschmacksmaskierende Überzüge und eine
; quellbare äussere Schicht aufweisen. Letztere enthält ein
quellbares Polymer, vorzugsweise Guargummi. Da die quellbaren Materialien in Wasser rasch quellen und zerfallen, mussen sie mit einer Klebstofflösung besprüht werden, damit
sie auf den Pellets haften. Die überzogenen Pellets werden
zusammen mit Guargummi-Granulat und Aromastoffen in Sachets
gefullt, aus denen sie entnommen und in Wasser dispergiert
werden können.

In US-A-5 288 500 wird ebenfalls vorgeschlagen, eine Vielzahl wirkstoffhaltiger Teilchen, die vorzugsweise mit seiner diffusionskontrollierenden Schicht überzogen sein können und einen Durchmesser von 0,05 bis 7 mm aufweisen, mit einem Gelier- oder Quellmittel zu kombinieren. Letzteres kann im Gemisch mit den wirkstoffhaltigen Teilchen vorliegen, in einem Überzug enthalten sein, den wirkstoffhaltigen Teilchen vor dem Zumischen zu einem wässrigen Träger zugesetzt werden oder in einem wässrigen Träger, dem die

wirkstoffhaltigen Teilchen zugemischt werden, dispergiert sein. Die vorgeschlagene Formulierung wird in einem wässrigen Träger dispergiert und bezweckt die Bildung einer glatten Oberfläche um jedes dispergierte Teilchen, womit Unebenheiten der Oberfläche der Teilchen maskiert und ein Kleben der Teilchen am Gefäss oder an der Mundschleimhaut verhindert werden soll.

Als Gelier- oder Quellmittel für die in US-A-5 288 500 vorgeschlagenen Formulierungen eignen sich Substanzen, 10 insbesondere hydrophile Polymere, die in wässriger Umgebung kolloide Dispersionen, Sole oder Suspensionen bilden. Sie werden in einer Menge eingesetzt werden, die ausreicht, um die Unebenheiten der Teilchenoberflächen der dispergierten Teilchen zu maskieren, aber nicht so hoch ist, dass die 15 Dispergierbarkeit in einem wässrigen Träger beeinträchtigt werden könnte. Gewünschtenfalls kann die Viskosität in unmittelbarer Nachbarschaft der dispergierten Teilchen durch Salzbildung, Chelatbildung, Veränderung der Polarität und dergleichen beeinflusst werden. Es soll jedoch vermieden werden, dass durch die gesamte Formulierung ein nahezu festes Gel gebildet wird. Die Komponenten der Formulierung können bis zur Verabreichung getrennt gehalten oder zusammen in Sachets abgefüllt oder zu Tabletten oder Kapseln verarbeitet werden; zur oralen Verabreichung werden sie zu-25 sammen in einem wässrigen Träger dispergiert.

Die in WO-A-91/16043, BR-A-9 403 617, EP-A-0 662 320, US-A-4 882 169 und US-A-5 228 500 beschriebenen Formulierungen werden zusammen mit einem wässrigen Träger eingenommen, in welchem sie vor der Verabreichung dispergiert werden. Hierbei zerfallen die Formulierungen in die Einzelteilchen, womit eine quantitative Einnahme in der Regel

nicht mehr gewährleistet ist. Dies gilt selbst dann, wenn die dispergierten Teilchen - wie im Falle der in US-A-5 228 500 offenbarten Formulierungen - eine glatte Oberfläche aufweisen und nicht am Gefäss oder der Mundschleimhaut hafsten sollen. Generell stellt nämlich das Trinken einer Teilchensuspension oder -dispersion ein echtes Problem dar, weil nach dem Austrinken der Lösung in der Regel zumindest ein Teil der Teilchen am Boden des Gefässes zurückbleibt und nur mühsam in den Mund übergeführt werden kann und weil es in jedem Falle in hohem Masse unsicher ist, ob der Patient dies überhaupt versucht.

Zudem lassen sich Teilchensuspensionen oder -dispersionen in der Regel nicht quantitativ schlucken. Selbst wenn die Teilchen eine glatte, an der Mundschleimhaut nicht 15 haftende Oberfläche aufweisen, kann im allgemeinen nicht verhindert werden, dass die Dosis nur unvollständig geschluckt wird und z.B. einzelne Teilchen zwischen den Zähnen hängen bleiben können. Dieses Problem ist - abgesehen von den unerwünschten Abweichungen von der vorgesehenen Dosierung - vor allem bei schlecht schmeckenden Wirkstoffen ein entscheidender Nachteil, da viele Wirkstoffe wie z.B. Ciprofloxazin, Loperamid, Cimetidin, Ranitidin, Acemetacin, Diclofenac-Natrium, Ibuprofen, Naproxen und Indomethacin so extrem bitter sind, dass eine quantitative Überführung der 35 geschmackskaschierten Teilchen in den Magen unbedingt notwendig ist. Beispielsweise ergäbe ein einzelnes sich in der Mundhöhle auflösendes Ciprofloxacin-Teilchen bereits einen solch bitteren, schlechten Geschmack, dass das Praparat vom Patienten abgelehnt wird. Da aber andererseits das quell-30 bare Polymer wegen der verlangten Wasserdispergierbarkeit zur Geschmacksmaskierung nur beschränkt geeignet ist, sind die vorbekannten Praparate für schlecht schmeckende Wirkstoffe nicht oder höchstens dann geeignet, wenn die Teilchen zusätzliche geschmacksmaskierende Überzüge aufweisen.

Die aus WO-A-91/16043, BR-A-9 403 617, EP-A-0 662 320, US-A-4 882 169 und US-A-5 288 500 bekannten Formulies rungen sind somit mit dem Nachteil behaftet, dass sie für schlecht schmeckende Wirkstoffe kaum geeignet sind, dass eine quantitative Einnahme der vorgesehenen Dosis in der Regel nicht gewährleistet ist und dass sie in einem wässrigen Träger dispergiert werden müssen, d.h. sauberes Trinkwasser oder ein geeignetes Getränke zur Verfügung stehen muss, was in gewissen Gegenden oder z.B. auf Reisen die Einnahme erschweren oder verunmoglichen kann. Zudem müssen den vorbekannten Formulierungen meist Hilfsstoffe, z.B. ein Hilfsstoffgranulat, beigemischt werden; bekanntlich kann est aber hierbei, insbesondere bei Mischungen aus dichten Teilchen und Granulaten oder Mikropellets, zu Entmischungen kommen, was die Anwendung zusätzlich beeinträchtigen kann.

Methoden zur Geschmacksmaskierung von schlecht schmeckenden Wirkstoffen sind dem Fachmann auch aus anderen Quellen bekannt, wobei in der Regel die Wirkstoffe zwecks Verkleinerung der Oberfläche zu Pellets oder Granulaten verarbeitet und dann mit speichelresistenten Überzügen versehen werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrun2s de, eine neue pharmazeutische Formulierung zur oralen Verabreichung bereitzustellen, die eine quantitative Einnahme
der vorgesehenen Dosis gewährleistet, die Einnahme auch
hoher Dosierungen ohne Schluckbeschwerden gestattet, den
häufig unangenehmen Geschmack des Wirkstoffes kaschiert und
20 vorzugsweise auch ohne Flüssigkeit eingenommen werden kann.

le verhindert, und

20

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge und umfassend ein oder mehrere überzogene 5 Teilchen, die einen Kern, enthaltend den mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, und einen aus einer oder mehreren Schichten bestehenden Überzug aufweisen, wobei die Zusammensetzung dadurch gekennzeichnet ist, dass (a) die Überzugsschicht bzw. die Überzugsschichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche

(b) die Überzugsschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält.

schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöh-

Im Gegensatz zu den vorbekannten Formulierungen wird somit die erfindungsgemässe Zusammensetzung nicht vor der Verabreichung in einem wässrigen Trager dispergiert oder suspendiert, sondern es wird - im Gegenteil - vermieden, dass die Zusammensetzung im Mund oder schon vor der Verab-25 reichung in Einzelteilchen zerfällt. Es wurde nämlich gefunden, dass hydratisierbare Polymere in Gegenwart eines ausreichenden Speichelflusses rasch eine zusammenhängende, formbare, viskose Masse (d.h. eine plastische Masse) bilden, die den Austritt von Wirkstoffteilchen und die Frei-30 setzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle wirksam verhindern. Da die Masse bei Kontakt mit Speichel an der Oberfläche schlüpfrig wird, wird verhindert, dass die Zusammenset15

zung an der Mundschleimhaut oder an den Zähnen haftet. Durch die Bildung einer formbaren, viskosen Masse mit schlüpfriger Oberfläche wird somit das Schlucken der Zusammensetzung - auch im Falle hoher Dosierungen - erheblich s erleichtert und erreicht, dass die Zusammensetzung leicht vom Mund durch den Gaumen in die Speiseröhre gleiten kann. Zudem wird durch das speichelflussfördernde Mittel ein ausreichend starker Speichelfluss ausgelöst, dass der gewünschte Effekt innert weniger Sekunden eintritt. Selbst bei hohen Dosierungen von bis zu 10 g wird in der Regel innert weniger als 20 Sekunden ein ausreichend formbarer, zusammenhängender, viskoser, plastischer "Teilchenbrei" gebildet, der das Schlucken der Zusammensetzung ohne Schwierigkeiten gestattet.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können somit im Unterschied zu den aus WO-A-91/16043, BR-A-9 403 617, EP-A-0 662 320, US-A-4 882 169 und US-A-5 288 500 bekannten Formulierungen durch direkte Applikation in den Mund und ohne vorherige Dispersion in einem wässrigen Träger verab-20 reicht werden, womit vermieden wird, dass Teilchen in einem Gefäss oder in der Mundhöhle zurückbleiben können. Im Unterschied zu herkömmlichen Tablettenformulierungen können sie zudem vorzugsweise auch ohne zusätzliches Getränk eingenommen werden. Ferner können mit den erfindungsgemässen Formulierungen auch die Nachteile von Kautabletten vermieden werden. Es bereitet nämlich insbesondere Kindern und älteren Menschen oft Schwierigkeiten Kautabletten zu zerkauen und durch den Kauvorgang und die lange Verweilzeit im Mund erhöht sich die Gefahr der Wirkstofffreisetzung. Mit 30 den erfindungsgemässen Formulierungen erübrigt sich ein Zerkauen und lange Verweilzeiten im Mund werden vermieden.

20

Die erfindungsgemässe Zusammensetzung kann wegen ihrer in Gegenwart von Speichel glatten, schlüpfrigen Oberfläche leicht vom Mund in die Speiseröhre und in den Magen gleiten und durch die Bildung einer zusammenhängenden, viss kosen Masse wird ferner gewährleistet, dass die Zusammensetzung vollständig geschluckt werden kann, d.h. verhindert, dass einzelne Teilchen in der Mundhöhle oder zwischen den Zähnen zurückbleiben. Aufgrund der hohen Gleitfähigkeit können zudem selbst relativ grosse Teilchen, beispielsweise 10 eine mit dem erfindungsgemässen Überzug versehene Tablette mit einem maximalen Durchmesser von bis zu 12 mm, in der Regel noch problemlos geschluckt werden.

Der erfindungsgemäss verwendete Überzug bietet zudem eine wirksamere und sicherere Geschmacksmaskierung als die herkömmlichen geschmacksmaskierenden Überzüge, da sie infolge der Bildung einer zusammenhängenden, viskosen Masse auch durch Verpressen der überzogenen Teilchen zu Tabletten nicht zerstört wird und andererseits die hohe Viskosität den Austritt von Wirkstoff wirksam verhindert.

Die erfindungsgemässe Zusammensetzung kann im wesentlichen wasserfrei sein oder, bezogen auf die wasserfreie Zusammensetzung, in der Regel bis zu etwa 300 Gew.-% oder mehr Wasser enthalten, ohne dabei in Einzelteilchen zu zerfallen oder in eine Dispersion oder Suspension überzugehen. Die Bezeichnung "im wesentlichen wasserfrei" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung, dass der Zusammensetzung kein Wasser zugesetzt wird, dass sie aber handelsübliche Polymere und andere Hilfsstoffe enthalten kann, die oft einen geringen Prozentsatz an Wasser enthalten. Beispielsweise sind handelsübliche hydratisierbare Polymere, die häufig Wasser in Mengen von bis zu etwa 10 Gew.-% enthalten auch ohne zusätzliche Trocknung geeignet. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Formulierungen aber zusätzliches Wasser enthalten. Insbesondere kann eine im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung durch Zugabe von etwa 30 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die wasserfreie Zusammensetzung, in eine weiche Arzneiform übergeführt werden, die die Einnahme hoher Dosierungen zusätzlich erleichtert und die eine nicht klebende Oberfläche und eine ausreichende Konsistenz aufweist, dass sie, ohne zu zerfallen, mit der Hand oder z.B. mittels eines Löffels oder Spatels eingenommen werden kann.

Die erfindungsgemässe Zusammensetzung eignet sich grundsätzlich zur Verabreichung beliebiger therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksamer, oral verabreichbarer fester Wirkstoffe, beispielsweise Magen/Darmmittel und verdauungsfördernde Mittel wie Loperamid, Pektin, Plantagoovata-Samen, Leinsamen, Mesalazin (5-Aminosalicylsäure), Olsalazin, Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Omeprazol, Sucralfat, Pantoprazol, Metoclopramid, Pancreatin, Amylase, Protease, Lipase und Sulfasalazin, Laxantien wie Trockenextrakt aus Sennesfrüchten, Faulbaumrinde oder -extrakt. Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Lactulose, Analgetika und Antirheumatika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Morphin, Tramadol, Acemetacin, Propyphenazon, Naproxen, Diclofenac, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam und Indomethacin, Antiallergika wie Dimetindenmaleat, Terfenadin, Astemizol und Ketotifen, Antitussiva und Expektorantia wie Ambroxol, Acetylcystein, Codein und Theophyllin, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer 30 wie Atenolol, Metoprolol, Pindolol, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Captopril, Lisinopril und Enalapril, Koronarmitrel wie Isosorbid, Isosorbidmononitrat und Molsidomin, Par-

kinsonmittel wie Levodopa, Psychopharmaka wie Amitriptylin, Trimipramin, Thioridazin, Oxazepam, Lorazepam und Piracetam, Sedativa wie Baldrian-Extrakt, Nitrazepam, Temazepam, Wirkstoffe wie Aescin, hochdosierte Aminosäuren, Budesonid, 5 Furosemid und Pentoxifyllin, Vitamine wie Ascorbinsäure, Vitamin B1, B2, B6 und/oder B12, Folsaure und Vitamin E, Antibiotika wie Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Nalidixinsaure, Cinoxacin, Pefloxacin, Phenoxymethyl-Penicillin, Amoxicillin und weitere Penicilline mit einer Penam-10 Struktur, Cephalosporine mit einer Cephem-Struktur wie Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefpodoxim, Ceftibuten, Cefuroxim und Cefetamet, Clavulansaure in Kombination mit Amoxicillin, Tetracyclin, Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin und seine Ester, Spiramycin und Josamycin, Colistin und Polymycin B, Nitrofurane wie Nitrofurantoin, Nitroimidazole wie Metronidazol, Sulfonamide wie Sulfadiazin und Sulfasalazin, und dergleichen sowie pharmazeutisch annehmbare Salze solcher Verbindungen, wie beispielsweise Olsalazin-Natrium, Pantoprazol-Natrium, Diclofenac-Natrium, Mor-20 phinsulfat, Codeinphosphat, Metoprololtartrat, Diltiazem-Hydrochlorid, Verapamil-Hydrochlorid, Amitriptylin-Hydrochlorid, Thioridazin-Hydrochlorid und dergleichen. Ferner eignet sich die erfindungsgemässe Zusammensetzung auch zur Verabreichung von Mineralsalzen wie Calciumlactat, Calcium-25 carbonat, Calciumgluconat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumaspartat und Zinksulfat und von Spurenelementen. Gewünschtenfalls kann die Zusammensetzung Kombinationen von zwei oder mehreren Wirkstoffen enthalten.

Besonders bevorzugt sind Praparate, die als pharmazeutischen Wirkstoff Loperamid, Mesalazin, Olsalazin, Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Omeprazol, Sucralfat, Pantoprazol, Pancreatin, Bisacodyl, Lactulose, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Morphin, Tramadol,
Naproxen, Diclofenac, Piroxicam, Terfenadin, Astemizol, Ambroxol, Acetylcystein, Theophyllin, Atenolol, Nifedipin,
Diltiazem, Verapamil, Isosorbidmononitrat, Amitriptylin,
Nitrazepami, Budesonid, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Amoxicillin, Cefaclor, Cefadroxil, Tetracyclin, Erythromycin, ein pharmazeutisch annehmbares Salz eines dieser
Wirkstoffe oder eine Kombination zweier oder mehrerer dieser Wirkstoffe und Salze enthalten.

Als speichelflussfördernde Mittel eignen sich grund-10 sätzlich beliebige pharmazeutisch annehmbare Substanzen, die einen starken Speichelfluss auslosen, vorzugsweise wasserlösliche organische Säuren, wie Weinsäure, Zitronensaure, Apfelsäure, Ascorbinsaure und dergleichen, und deren 15 wasserlösliche Salze, insbesondere deren Natrium- und Kaliumsalze wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydrogentartrat, Natriumhydrogencitrat oder Natriumascorbat, sowie wasserlösliche, osmotisch wirkende Substanzen, wie Glucose. Fructose, Saccharose, Xylit, Mannit, Sorbit, Maltit und 20 dergleichen, wobei die erfindungsgemässen Zusammensetzungen mit Vorteil auch eine Kombination zweier oder mehrerer dieser Verbindungen enthalten können. Gemäss einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die Überzugsschicht bzw. die ausserste der Überzugsschichten der erfindungsge-25 mässen Zusammensetzung als speichelflussförderndes Mittel mindestens eine wasserlösliche organische Säure oder deren wasserlösliches Salz und mindestens eine wasserlösliche, osmotisch wirkende Substanz. Gewünschtenfalls kann die Überzugsschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten neben dem speichelflussfördernden Mittel Geschmackskorrigentien, wie Natriumchlorid, Aspartam, Natriumsaccharinat, Natriumcyclamat und dergleichen, enthalten, die die Wirkung  $\mbox{ des speichelflussfördernden Mittels im allgemeinen unterstützen.}$ 

Die erfindungsgemäss geeigneten hydratisierbaren Polymere sind solche, die in Gegenwart von Wasser oder Speis chel rasch, vorzugsweise innert weniger als etwa 20 Sekunden, eine zusammenhängende, viskose Masse bilden können. Geeignete natürliche oder halbsynthetische Polymere sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Besonders geeignet sind hydratisierbare Polymere, die in Wasser hochviskose Lösungen bilden, insbesondere nicht-ionische Polymere mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, von 3 bis 10000 mPa·s, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon und Celluloseether wie Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose und dergleichen, und ionische Polymere mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, von 3 bis 30000 mPa·s, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäuren, Polyacrylate, Alginsäure, Alginate, Pektin, Xanthan, Galaktomannan, Guargummi, Hydroxy-20 propylquargummi, Gelatine, Gummi arabicum und dergleichen, wobei solche mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, von mindestens etwa 25 mPa·s im allgemeinen besonders bevorzugt sind. Vorzugsweise kann der Überzug der erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei 25 oder mehrere dieser Polymere enthalten.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendeten Viskositätswerte beziehen sich jeweils auf die Scherviskosität einer wässrigen Lösung bei 25°C. Gemessen wurde jeweils eine 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Die Messun-

gen erfolgten mit einem Rotationsviskosimeter gemäss folgender Methode:

Das getrocknete Polymer wird unter Rühren mit einem mechanischen Rührwerk in der berechneten Menge Wasser ge5 löst. Die Lösung wird innert 30-60 Minuten mit einem Wasserbad auf eine Temperatur von 25°C ± 0,5°C eingestellt.

Danach wird die Lösung ca. 10 Sekunden geschüttelt und dann sofort die Viskositat mittels eines Brookfield-Viskosimeters (Brookfield Synchro-Lectric Modell LVF mit vier Ge10 schwindigkeiten und vier Spindeln und einem Messbereich von 0 bis 100000 mPa·s) gemessen, wobei die Spindel des Viskosimeters jeweils exakt 3 Minuten laufen gelassen, der Wert abgelesen und aus diesem durch Multiplikation mit dem für die gewählte Geschwindigkeit festgelegten Faktor die Viskosität der Lösung berechnet wird.

Beispiele besonders bevorzugter hydratisierbarer Polymere sind: Alginsaure oder Alginate, z.B. Natriumalginat, mit einer Viskosität von 25 bis 2000 mPa·s, einem pH von etwa 7 und einem Molekulargewicht von etwa 200000; Pektin 20 mit einer Viskosität von 50 bis 5000 mPa·s, einem pH von 3,8 bis 5.2 und einem Molekulargewicht von etwa 100000; Xanthan mit einer Viskosität von 25 bis 3000 mPa·s, einem pH von etwa 6 und einem Molekulargewicht von über 1000000; Galaktomannan mit einer Viskosität von 50 bis 1000 mPa-s, einem pH von 4 bis 8 und einem Molekulargewicht von etwa 200000; Gelatine (Typ A oder B) mit einer Viskosität von 5 bis 200 mPa·s, einem pH von 4 bis 9 und einem Molekulargewicht von 10000 bis 100000; Natriumcarboxymethylcellulose mit einer Viskosität von 25 bis 8000 mPas, vorzugsweise 2500 bis 8000 30 mPa·s, mit einem Polymerisationsgrad von 500 bis 2000 und mit einem Substitutionsgrad von höchstens 3, d.h. höchstens

3, vorzugsweise 0,45 bis 1,45 und besonders bevorzugt 0,65 bis 0.95 Carboxymethylgruppen pro Anhydroglucoseeinheit; Celluloseether mit einer Viskosität von 3 bis 10000 mPas, einem Polymerisationsgrad von 40 bis 2000 und einem Substi-5 tutionsgrad von höchstens 3, inbesondere Hydroxyethylcellulose mit einer Viskosität von 3 bis 10000 mPa·s, vorzugsweise 25 bis 7000 mPa·s, und einem Substitutionsgrad von etwa 2.5. Hydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 10 bis 5000 mPa·s und einem Molekulargewicht von 80000 bis 10 1300000 und Methylhydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 3 bis 10000 mPa·s, mit einem Substitutionsgrad von 1 bis 2 und, vorzugsweise, einem Methyloxylgehalt von 18 bis 32% und einem Hydroxypropylgehalt von 7 bis 15%; Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von 17000 bis 90000; Polyacrylsäuren und Polyacrylate mit einem Molekulargewicht von 400000 bis 4000000 und beispielsweise einer Viskosität von etwa 30000 mPa·s; wobei sich die Viskositäts- und pH-Werte jeweils auf eine 1 %-ige wässrige Lösung beziehen.

Während einige der hydratisierbaren Polymere, beispielsweise Polyvinyipyrrolidon oder Celluloseether, eine
weitgehend pH-unabhängige Viskosität aufweisen, tritt bei
anderen, beispielsweise bei Natriumcarboxymethylcellulose,
Natriumalginat oder Polyacrylsäuren, im pH-Bereich des Magensaftes ein starker Viskositätsabbau auf. Dieser Unterschied kann daher ausgenützt werden, um den Zerfall der Zusammensetzung im Magen gezielt zu beeinflussen. Wird beispielsweise als hydratisierbares Polymer Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumalginat oder eine Polyacrylsäure verwendet, wird einerseits im Mund die gewunschte hohe Viskosität erzielt, aber andererseits erreicht, dass die Zusammensetzung im Magen rasch zerfällt und damit eine rasche
Wirkstofffreisetzung gestattet.

Die hydratisierbaren Polymere weisen vorzugweise eine mittlere Korngrösse von höchstens etwa 1,0 mm, typischerweise etwa 0,01 bis 1,0 mm, auf. Ist eine möglichst rasche und gleichmässige Bildung einer zusammenhängenden, viskosen Masse besonders wichtig, wird vorzugsweise eine kleine Korngrösse gewählt. In der Regel werden daher bevorzugt hydratisierbare Polymere mit einer mittleren Korngrösse von höchstens 200 µm, insbesondere höchstens 100 µm verwendet.

Die erfindungsgemassen Zusammensetzungen können gewünschtenfalls zwei oder mehrere, je mindestens ein hydratisierbares Polymer enthaltende Überzugsschichten aufweisen. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann der Überzug aus zwei oder mehreren Schichten bestehen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass 15 die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung gemessene Viskosität des hydratisierbaren Polymers einer Schicht jeweils nicht grösser ist und vorzugsweise kleiner sein kann als die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung gemessene Viskosität des hydratisierbaren Polymers der benachbarten in-20 neren Schicht des Überzugs. Auf diese Weise können die geschmacksmaskierenden Eigenschaften zusätzlich verbessert und dennoch ein rasches Eindringen des Speichel gewährleistet werden, da der Speichel rasch in die äusserste Schicht eindringen kann und somit rasch eine zusammenhängende, vis-25 kose Masse mit schlüpfriger Oberfläche gebildet wird, während die innere Schicht bzw. die inneren Schichten zwar langsamer mit Speichel reagieren, aber einen hochviskosen Schleim erzeugen und damit eine äusserst wirksame Barriere gegen die Freisetzung von Wirkstoff bilden, was insbesonde-30 re im Falle von schlecht schmeckenden Wirkstoffen von Vorteil ist.

Vorzugsweise kann zu diesem Zweck die äusserste Schicht ein hydratisierbares Polymer mit einer Viskosität von 25 bis 5000 mPa·s enthalten und die zweitäusserste Schicht ein nicht-ionisches, hydratisierbares Polymer mit seiner Viskosität von 5000 bis 10000 mPa·s und/oder ein ionisches Polymer mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPa·s, wobei sich die Viskositätswerte jeweils auf eine 1 %-ige (Gew.) wässrige Lösung des Polymers beziehen.

Um eine möglich hohe Geschmacksmaskierung zu gewähr10 leisten, wird in der zweitäussersten Schicht und in allfälligen weiteren inneren Schichten des Überzugs vorzugsweise
ein hydratisierbares Polymer mit eine mittleren Korngrösse
von höchstens 50 µm, beispielsweise 10-25 µm, verwendet
werden. Die mittlere Korngrösse des hydratisierbaren Poly15 mers der äussersten Schicht ist weniger kritisch, beträgt
aber vorzugsweise nicht mehr als etas 200 µm.

Für die aus zwei oder mehreren Schichten bestehenden Überzüge eignen sich grundsätzlich alle oben genannten hydratisierbaren Polymere, soweit diese die verlangte Viskosität aufweisen. Vorzugsweise kann jedoch in der aussersten Schicht ein Polymer verwendet werden, das einen möglichst pH-unabhängigen Viskositätsaufbau gestattet. Als besonders geeignete hydratisierbare Polymere für die zweitäusserste und allfällige weitere innere Schichten des Überzügs haben sich beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose mit einer Viskosität von 5000 bis 8000 mPa·s, Polyacrylsäure mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPa·s und Celluloseether mit einer Viskosität von 5000 bis 10000 mPa·s erwiesen, während sich für die äusserste Überzügsschicht vor allem nichtpyrrolidon und Celluloseether mit einer Viskosität von 25

10

bis 5000 mPa·s bewährt haben (wobei sich die Viskositätswerte jeweils auf eine 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung des Polymers beziehen).

Gewünschtenfalls kann der Überzug auch aus einer einzigen Schicht bestehen, in welcher mindestens je eines der oben für die äusserste und die zweitausserste Schicht angegebenen hydratisierbaren Polymer im Gemisch vorliegen. Auf diese Weise können ähnliche Vorteile, aber in geringerem Ausmass, erzielt werden.

Die Überzugsschicht bzw. Überzugsschichten können jeweils ein oder mehrere hydratisierbare Polymere, gewünschtenfalls viskositätsregulierende Hilfsstoffe wie Siliziumdioxid und ferner andere übliche Hilfsstoffe, beispielsweise Aromastoffe, Geschmackstoffe, Süssstoffe, pH-regulierende Hilfsstoffe, porenbildenden Hilfsstoffe wie Alkalioder Erdalkalicarbonate oder -bicarbonate, oberflächenaktiven Hilfsstoffe, Tablettierhilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Tablettensprengmittel und Schmiermittel (z.B. Stearinsaure oder Magnesiumstearat) und wei-20 tere Hilfsstoffe wie Starke, Crospovidone, Croscarmelose, Talk und dergleichen enthalten, wobei Tablettierhilfsstoffe und Aroma-, Geschmacks- und Süssstoffe in der Regel nur in der äussersten Schicht eingesetzt werden, während andererseits die zweitäusserste Schicht und allfällige weitere in-25 nere Schichten vorzugsweise einen viskositätsregulierenden Hilfsstoff wie Siliciumdioxid und/oder einen basizitätserhöhenden Hilfsstoff wie Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat enthalten können.

Der Anteil an hydratisierbarem Polymer in den Überzugsschichten kann in Abhängigkeit des verwendeten Poly-

mers, der Verwendung von viskositätsregulierenden Hilfsstoffen, der gewünschten Verabreichungsform und dergleichen in gewissen Grenzen schwanken; er muss aber in jedem Fall ausreichend sein, dass bei Kontakt mit Speichel oder Wasser 5 eine zusammenhängende, viskose Masse entsteht. Die optimalen Mengen können von Fall zu Fall durch Zugabe von Wasser oder Speichel leicht ermittelt werden. Typischerweise kann die Menge an hydratisierbarem Polymer in der zweitäussersten Schicht etwa 0.25 bis 35 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreies Polymer und bezogen auf den im wesentlichen wasserfreien wirkstoffhaltigen Kern, und in der aussersten Schicht etwa 1 bis 30 Gew.-3, berechnet als im wesentlichen wasserfreies Polymer und bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Gesamtzusammensetzung, betragen.

Der Anteil der Überzugsschicht bzw. Überzugsschichten in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen kann vorzugsweise etwa 5 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, betragen, entsprechend etwa 5 bis 300 Gew.-% an im wesentlichen wasserfreiem Überzug be-20 zogen auf den wirkstoffhaltigen Kern. Besteht der Überzug aus zwei oder mehreren Schichten, kann der Anteil der zweitäussersten Schicht typischerweise etwa 0,25 bis 50 Gew.-%, insbesondere etwa 0,5 bis 20 Gew.-% und besonders bevorzugt etwa 1 bis 10 Gew.-%, berechnet als im wesentli-25 chen wasserfreie Schicht und bezogen auf den im wesentlichen wasserfreien wirkstoffhaltigen Kern, und der Anteil der äussersten Schicht typischerweise etwa 3 bis 60 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreie Schicht und bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung,

30 betragen.

15

Die überzogenen Teilchen können typischerweise einen maximalen Durchmesser von etwa 0,25 bis 12 mm aufweisen und beispielsweise mit dem erfindungsgemassen Überzug versehene Granulate, Pellets oder Tabletten sein. Je nach gewünschter 5 Applikationsart können diese überzogenen Teilchen entweder direkt verabreicht oder in an sich bekannter Weise mit üblichen Hilfsstoffen zu anderen oralen Verabreichungsformen weiterverarbeitet werden. Beispielsweise können überzogene Pellets oder Granulate mit üblichen Tablettierhilfsstoffen 10 zu Tabletten verpresst werden, die mehrere oder eine Vielzahl von überzogenen Teilchen enthalten. Vorzugsweise können ferner mit einer oder mehreren inneren Überzugschichten versehene Pellets oder Granulate durch Zumischen des äusseren Schichtmaterials und z.B. durch Verpressen zur Tablette 15 mit einer erfindungsgemässen äusseren Überzugsschicht umhüllt werden, d.h. eine Tablette gebildet werden, die mehrere überzogene Teilchen enthält und in der die äusserste Überzugsschicht zugleich als Tablettierhilfsmittel dient. Im Falle solcher Zusammensetzungen, die aus mehreren überzogenen Teilchen bestehen, wird - unabhängig davon, ob diese als Pellets oder Granulate vorliegen oder in einer Tablette enthalten sind - bei Kontakt mit Speichel jeweils rasch eine viskose Masse gebildet, die ein Zusammenkleben der Teilchen bewirkt. Weiterhin kann die erfindungsgemässe 25 Zusammensetzung z.B. als Tablette ausgebildet sein, in der die Überzugsschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten nicht auf das wirkstoffhaltige Teilchen aufgetragen wurde, sondern dieses in Form einer Manteltablette umhüllt. Geeignete Applikationsformen und geeignete Weiterverarbei-30 tungsmethoden sind dem Fachmann grundsätzlich geläufig.

Ferner kann die erfindungsgemässe Zusammensetzung beispielsweise aus einem einzigen überzogenen Teilchen mit einem maximalen Durchmesser von etwa 3 bis 12 mm bestehen und z.B. eine mit dem erfindungsgemässen Überzug versehene Tablette sein, da die hohe Gleitfähigkeit des Überzugs auch das Schlucken von Teilchen mit einem maximalen Durchmesser von mehr als 7 mm noch problemlos gestattet; vorzugsweise kann in diesem Fall der Überzug aus mindestens zwei Schichten bestehen.

Gemäss einer weiteren bevorzugten Applikationsform können im wesentlichen wasserfreie erfindungsgemässe Zusam-10 mensetzungen mit einer dosierten Menge von etwa 30 bis 300 Gew.-%, beispielsweise etwa 100 Gew.-% Wasser, bezogen auf die wasserfreie Zusammensetzung, versetzt werden, wobei das Wasser innert weniger Sekunden aufgesaugt wird und eine einzige, zusammenhängende, viskose Masse mit ausreichender 15 Konsistenz gebildet wird, dass sie, ohne zu zerfallen, problemlos mit der Hand oder mittels eines Löffels oder Spatels entnommen werden kann. Die erhaltene "weiche" Formulierung weist somit einen Wassergehalt von etwa 23 bis 75 Gew.-%, beispielsweise 50 Gew.-%, bezogen auf die wasserhaltige Zusammensetzung, auf, und sie besitzt eine nicht klebende Oberfläche. Diese Applikationsart eignet sich insbesondere für die Einnahme mehrerer überzogener Teilchen, beispielsweise für die Einnahme einer dosierten Menge überzogener Pellets oder Granulate oder für die Einnahme einer 25 mehrere überzogene Teilchen enthaltenden Tablette, und sie ermöglicht insbesondere die Einnahme sehr hoher Mengen von bis zu 10 g und mehr, ohne dass Schluckschwierigkeiten entstehen oder die Gefahr besteht, dass wirkstoffhaltige Teilchen in Mund zurückbleiben.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der neuen pharmazeutischen Zusammensetzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein oder mehrere Teilchen, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge, mit einer oder mehreren Schichten überzieht, wobei

- (a) die Schicht bzw. die Schichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet, die den Austritt von Wirkstoffteilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und
- (b) die Schicht bzw. die ausserste Schicht eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels
  senthält,
  dass man, gewünschtenfalls, die überzogenen Teilchen zusammen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen in eine galenische
  Darreichungsform bringt und
  - dass man, gewünschtenfalls, die Zusammensetzung mit Wasser in einer Menge von bis zu etwa 300 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, versetzt.

Das Auftragen der Überzugsschichten auf die wirkstoffhaltigen Teilchen kann in an sich bekannter Weise nach gängigen Methoden erfolgen, beispielsweise durch abwechselndes Befeuchten und Beschichten mit einer Pulvermischung im Sphäronizer oder durch Aufsprühen einer Lösung oder Suspension der Schichtmaterialien. Diese und weitere geeignete Methoden sind dem Fachmann bestens geläufig. Wird der im wesentlichen wasserfreien Zusammensetzung Wasser zugesetzt, kann dies grundsätzlich in beliebigen Mengen bis zu etwa 300 Gew.-% erfolgen: vorzugsweise können jedoch etwa 30 bis 300 Gew.-%, bezoden auf die im wesentlichen wasserfreie Zu-

sammensetzung, zugesetzt werden, um die oben erwähnte "weiche" Formulierung zu erhalten.

Die erfindungsgemäss verwendeten wirkstoffhaltigen Kerne konnen ebenfalls in an sich bekannter Weise nach üblichen Methoden erhalten werden. Gewünschtenfalls kann der Kern pH-regulierende Zusätze enthalten oder mit einer geschmackskaschierenden, magensaftresistenten oder die Wirkstofffreigabe verzögernden Lackschicht überzogen sein. Geeignete Materialien und Methoden sind dem Fachmann bestens bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls eine Arzneimittelpackung, umfassend eine erfindungsgemasse pharmazeutische Zusammensetzung und die Anweisung, die Zusammensetzung durch direkte Applikation in den Mund einzunehmen oder vor der Einnahme mit einer Menge von 30 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung, zu versetzen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner eine Methode zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten durch orale Ver20 abreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend die Herstellung der erfindungsgemässen Zusammensetzung, gewünschtenfalls die Zugabe einer dosierten Menge von 30 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die Zusammensetzung, und die direkte Applikation in den Mund, wobei vorzugsweise die Einnahme der Zusammensetzung auch ohne Einnahme einer Flüssigkeit erfolgen kann.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die unter der Einwirkung von Speichel gebildete zusammenhängende, viskose Zusammensetzung, d.h. eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, umfassend ein oder mehrere Teilchen, die mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge enthalten, und eine durch Kontakt mit Speichel gebildete, zusammenhängende, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse, die das wirkstoffhaltige Teilchen bzw. die wirkstoffhaltigen Teilchen umhüllt, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert und das Schlucken der Zusammensetzung erleichtert, und die eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels und mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer in mindestens teilweise hydratisierter Form enthält.

Weitere bevorzugte Aspekte der erfindungsgemässen Zusammensetzung und deren Herstellung und Applikation ergeben sich aus den nachfolgenden Erläuterungen und den Ausführungsbeispielen.

Zur Herstellung der erfindungsgemässen Zusammensetzungen werden die Wirkstoffe im allgemeinen üblichen Hilfsstoffen zu Granulaten, Pellets, runden oder oblongen Tablettenkernen etc. mit einem Durchmesser von typischerweise
etwa 0,1 bis 10 mm verarbeitet. Die Herstellung dieser
wirkstoffhaltigen Teilchen kann in an sich bekannter Weise
erfolgen.

Zur Herstellung von Granulaten mischt man beispielsweise den Wirkstoff mit Hilfsstoffen wie mikrokristalline
Cellulose oder Lactose und befeuchtet die homogene Masse
mit einer Bindemittellösung. Nach der Befeuchtung wird das
Granulat gesiebt und getrocknet und eine staubfreie Frak-

WO 98/06385 PCT/CH97/00299

tion von Teilchen mit einem Durchmesser von beispielsweise 0.1 bis 2,5 mm, vorzugsweise 0,25 bis 1,5 mm, abgesiebt.

Zur Herstellung von Pellets können alle gängigen Pellet-Herstellungsverfahren eingesetzt werden. Häufig geht man dabei von Starterkernen aus. Diese können beispielsweise mit Stärke ausgerundete Zuckerkügelchen, sphäroide Kristalle wie Saccharose, Weinsäure, Zitronensäure oder ähnliche, preiswerte und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe sein und typischerweise einen Durchmesser von 0,1 bis 2 mm, vorzugsweise 0,4 bis 1,0 mm aufweisen. Nach der Befeuchtung mit einer Klebstofflösung wird der Wirkstoff als Pulver oder in gelöster oder suspendierter Form auf die Starterkerne aufgetragen. Im Falle von Wirkstofflosungen oder -suspensionen kann die Beschichtung der Starterkerne mit 5 Vorteil in einem Wirbelschichtverfahren durch kontinuierliches Besprühen der Teilchen mit der Wirkstofflösung oder -suspension erfolgen. Bei der Pulverbeschichtung erfolgt die Beladung der Starterkerne zweckmassigerweise durch abwechselndes Befeuchten mit Klebstofflösung und Auftragen 20 des Wirkstoffpulvers. Dem Wirkstoffpulver können gewünschtenfalls Hilfsstoffe wie Bindemittel, Siliziumdioxid oder Talk zugesetzt werden, um den Rundungsprozess optimal zu gestalten. Gewünschtenfalls kann die Klebstofflösung auch eine retardierende oder magensaftresistente Lacklösung oder 25 -emulsion sein, um die Freisetzung des Wirkstoffes aus den beladenen Pellets zu beeinflussen. Gewünschtenfalls kann man den Wirkstoffpulvermischungen auch pH-requlièrende, saure oder basische Hilfsstoffe zusetzen, die durch Schaffung eines entsprechenden Mikromilieus die Auflösung des 30 Wirkstoffes beeinflussen. Geeigete Materialien und Methoden sind dem Fachmann bestens bekannt.

Die Herstellung der Pellets kann vorzugsweise in einem sogenannten Sphäronizer erfolgen. Hierbei werden die Starterkerne in einen mit einer drehenden Bodenplatte versehenen Kessel eingefüllt, in welchem sie auf der einen 5: Seite mit einer Klebstoff- oder Polymerlösung besprüht und auf der gegenüberliegenden Seite über eine Dosierwaage mit dem Wirkstoffpulver bestäubt werden. In einem kontinuierlichen Prozess lässt sich auf diese Weise das Gewicht durch Beladung mit Pulver innert einer Stunde verdoppeln, wobei üblicherweise bis zu etwa 6 Teile Wirkstoffpulver auf 1 Teil Starterkerne aufgetragen werden können.

Eine weitere, für die erfindungsgemässen Zusammensetzungen geeignete Methode basiert auf der Extrusion und Spharonisation. Hierbei werden die Wirkstoffe mit plastifizierenden Hilfsstoffen vermischt, befeuchtet und extrudiert. Das Extrudat mit einem Durchmesser von typischerweise etwa 0,4 bis 2 mm wird in den Sphäronizer übergeführt, wo es in zylinderförmige Teilchen zerbricht, die unter dem Einfluss der Zentrifugalkraft zu Kügelchen gerundet werden. Gewunschtenfalls kann das Freisetzungsverhalten der Wirkstoffpellets in bekannter Weise mit Polymerlösungen, retardierenden, lösungsvermittelnden oder pH-regulierenden Hilfsstoffen etc. beeinflusst werden.

Ferner können gewünschtenfalls Wirkstoffgranulate
25 nach bekannten Methoden in Gummimatritzen zu Teilchen von
etwa 1 mm isostatisch verpresst oder mit Spezialstempeln zu
runden oder oblongen, etwa 1 bis 10 mm grossen Teilchen tablettiert werden.

Die erhaltenen wirkstoffhaltigen Teilchen können vor 0 der Umhüllung mit dem erfindungsgemässen Überzug gewünschtenfalls mittels Besprühen mit Lack-Polymerlösungen in an sich bekannter Weise mit Diffusionsmembranen, erodierenden Membranen und/oder magensaftresistenten Membranen überzogen werden, womit die Freisetzungscharakteristik der erfindungsgemässen Zusammensetzungen in weiten Grenzen variiert und gegebenenfalls eine zusätzliche Geschmackmaskierung erzielt werden kann.

Die wirkstoffhaltigen Teilchen, die vorzugsweise einen maximalen Durchmesser von etwa 0,1 bis 10 mm, besonders bevorzugt etwa 0,25 bis 1,5 mm, aufweisen können, werden anschliessend mit einer oder mehreren, ein hydratisierbares Polymer enthaltenden Schichten überzogen. Die Auftragung der Schicht bzw. Schichten kann nach den üblichen Methoden und mit üblichen Geräten erfolgen, die dem Fachmann bestens bekannt sind. Bevorzugte Methoden und Anwendungsmöglichkeiten sind in Ausführungsbeispielen veranschaulicht und werden nachfolgend anhand einiger beispielhafter Formulierungen und Verabreichungsformen näher erläutert.

Im Falle des sehr bitter schmeckenden Loperamids, das der Patient bei starker Diarrhoe auch ohne Wasser überall einnehmen können sollte, kann eine erfindungsgemässe Formulierung beispielsweise dadurch erhalten werden, dass man Loperamid mit üblichen Hilfsstoffen zu einem 5 mm grossen Formling verpresst und den Formling in einer Beschichtungsapparatur mit Suspension aus Natriumalginat und Polyvinylpyrrolidon K 90 überzieht, wobei, bezogen auf das Gewicht des Formling, beispielsweise etwa 8 Gew.-% an Polymeren aufgetragen werden können. Anschliessend wird der überzogene Formling mit einer äusseren Polymerschicht aus einem niedriger viskosen Polymer, Zitronensäure, Aspartam und Zitronenarmma beschichtet.

In der Regel steht Reisenden in tropischen Ländern beim Auftreten einer starken Diarrhoe kein mikrobiologisch einwandfreies Wasser zur Einnahme einer Loperamid-Tablette oder -Kapsel zur Verfügung. Bei Einnahme der beschriebenen serfindungsgemässen Formulierung bewirkt jedoch die äussere Polymerschicht einen spontanen Speichelfluss in ausreichender Menge, der es ohne weiteres ermöglicht, den durch die hochviskose, zähe Gelschicht umhüllten Loperamid-Formling auch ohne Zuhilfenahme von Wasser zu schlucken. Da die Vistosität von Natriumalginat bei niedrigem pH stark abfällt, zerfällt die Tablette im Magen und der Wirkstoff wird rasch freidesetzt.

Im Falle von extrem schlecht schmeckenden, bitteren Wirkstoffen wie z.B. Ciprofloxacin können beispielsweise 15 Wirkstoffgranulate oder -pellets zunächst mit einem geschmacksmaskierenden Überzug versehen werden. Hierzu können die Teilchen beispielsweise in bekannter Weise mit magensaftresistenten oder speichelresistenten Lacken überzogen oder vorzugsweise mit einer hydratisierbaren, hochviskosen, inneren Polymerschicht gemäss der vorliegenden Erfindung umhüllt werden. Als hydratisierbares Polymer eignet sich insbesondere mikronisierte Natriumcarboxymethylcellulose höchster Viskosität mit einer mittleren Korngrösse von etwa 10 bis 25 μm, die beispielsweise als Polymerpulver auf die mit einem Alkohol/Wasser-Gemisch befeuchteten Wirkstoffteilchen aufgetragen oder als Suspension in einem alkoholischen Lösungsmittel auf die Teilchen aufgesprüht werden kann. Dadurch erreicht man in einfacher Weise eine sehr gleichmässige Verteilung des Polymers auf den Wirkstoff-30 teilchen, was für eine perfekte Speichelresistenz wichtig ist. Je nach gewünschter Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung kann man, bezogen auf das Gewicht der WirkstoffWO 98/06385 PCT/CH97/00299

teilchen, beispielsweise etwa 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise etwa 1 bis 10 Gew.-% an Polymer auftragen. Die überzogenen Wirkstoffteilchen werden anschliessend mit einer
äusseren Polymerschicht überzogen, die mindestens ein nieds riger viskoses, hydratisierbares Polymer, mindestens ein
speichelflussförderndes Mittel und gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Süssstoffe, Geschmacksstoffe, pH-regulierende,
porenbildenden oder oberflächenaktive Hilfsstoffe und/oder
Tablettierhilfsstoffe enthält, die das Eindringen des Speitoels in die innere Polymerschicht erleichtern. Die äussere
Polymerschicht kann vorzugsweise in einer Menge von etwa 5
bis 150 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der mit dem inneren
Überzug versehenen Wirkstoffteilchen, aufgetragen werden.

Die Art und Menge des eingesetzten hydratisierbaren Polymers hängt bis zu einem gewissen Grad von der gewünschten Applikationsart ab. Werden beispielsweise überzogene Granulate oder Pellets z.B. mit Hilfe eines Löffels direkt in den Mund appliziert, so ist es wichtig, dass das Polymer die Teilchen innert weniger Sekunden zu einem konsistenten, zusammenhängenden, weichen "Teilchenbrei" zusammenklebt, wobei insbesondere bei extrem bitter schmeckenden Wirkstoffen vermieden werden muss, dass Teilchen in der Mundhöhle zurückbleiben können. Auf diese Weise können Mengen von z.B. 3 bis 4 g oder notfalls auch Mengen bis zu etwa 10 g 25 noch problemlos und quantitativ geschluckt werden. Versucht man dagegen übliche retardierte Pellets in solchen Mengen zu schlucken, so ist es unvermeidlich, dass einige Pellets zwischen die Zähne oder in die Backentaschen geraten, so dass die Gefahr besteht, dass in der Mundhöhle allmählich 30 Wirkstoff freigesetzt wird oder die Geschmacksmaskierung durch Kaubewegungen zerstört wird.

In einer weiteren, sehr vorteilhaften Applikationsform können erfindungsgemässe Pellets oder Granulate beispielsweise in einen Pelletspender, aus dem dosierte Mengen in einen kleinen Becher abgegeben werden können, gefüllt 5 werden oder in tiefgezogene Näpfchen verpackt und mit einer Folie verschlossen werden. Geeignete Pelletspender und Verpackungsmaterialien sind dem Fachmann bestens bekannt. Vor der Verabreichung werden die erfindungsgemässen Teilchen im Becher bzw. Näpfchen z.B. mit Hilfe eines mitgelieferten Messlöffels mit einer dosierten Menge Wasser übergossen, wobei die Teilchen innert weniger Sekunden das zugefügte Wasser aufsaugen und in eine weiche, konsistente, zusammenhängende und die Wirkstoffteilchen umhüllende Masse übergehen, die an den Wänden des Bechers bzw. Näpfchens nicht klebt. Hierbei bleibt die Formulierung bei Zugabe von Mengen von bis zu 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf das Gewicht der überzogenen Teilchen, in der Regel ausreichend konsistent, so dass sie mit der Hand oder mit Hilfe eines Spatels oder Löffels quantitativ entnommen werden kann. Appliziert man diese hydratisierte Formulierung auf die Zunge, so kann sie - unterstützt durch den eintretenden Speichelfluss - sehr leicht geschluckt werden.

Ein grosser Vorteil dieser Applikationsform besteht darin, dass auf diese Weise nahezu jede gewünschte Menge an 25 Wirkstoff appliziert werden kann. Beispielsweise können Mengen von bis zu 10 g mit einem Wirkstoffgehalt von bis zu etwa 5 g geschluckt werden, ohne dass Schluckschwierigkeiten irgendwelcher Art auftreten. Überdies lässt sich die Masse unter der Einwirkung von Speichel mit der Zunge 30 leicht in kleinere schluckfahige Klumpen formen, so dass gewünschtenfalls auch höhere Mengen problemlos eingenommen werden können. Ferner hat diese Applikationsform den Vor-

WO 98/06385 PCT/CH97/00299

teil, dass die überzogenen Wirkstoffteilchen bereits vor der Einnahme zusammengeklebt werden und ein Wegdiffundieren von Wirkstoffteilchen in der Mundhöhle von vorneherein ausgeschlossen ist.

Erfindungsgemäss überzogene Teilchen wie Pellets oder Granulate können ferner zu Tabletten weiterverarbeitet werden. Hierzu können die Teilchen mit üblichen Tablettierhilfsstoffen gemischt und in an sich bekannter Weise zu Tabletten verpresst werden. Vorzugsweise können jedoch all-10 fällige Tablettierhilfsstoffe im Überzug der Teilchen enthalten sein und die überzogenen Teilchen ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe direkt zu Tabletten verpresst werden, womit ein allfälliges Entmischen von Hilfsstoffen und Teilchen ausgeschlossen ist. Zur Herstellung von Tabletten, die eine 15 Vielzahl von überzogenen Teilchen enthalten, werden daher vorzugsweise Teilchen wie Pellets oder Granulate verwendet, die einen aus mindestens zwei Schichten bestehenden Überzug aufweisen und die in der aussersten Überzugsschicht neben mindestens einem hydratisierbaren Polymer, mindestens einem 20 speichelflussfördernden Mittel und allfälligen Hilfsstoffen, wie Süssstoffe und Aromen, vorzugsweise auch einen oder mehrere Tablettierhilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulose und allenfalls weitere, das Eindringen von Speichel erleichternde Hilfsstoffe wie Stärke, Crospovidone, 25 Croscarmelose und Siliziumdioxid enthalten können. Selbst bei geringem Pressdruck formen sich diese Teilchen zu einer gut zusammenhaltenden Tablette und infolge der leichten Verformbarkeit der äussersten Schicht wird die geschmackskaschierende Wirkung der inneren Schicht bzw. der inneren 30 Schichten nicht zerstort. Bei Applikation in den Mund entsteht sofort eine verstärkter Speichelfluss und der Speichel dringt rasch in die Tablette ein und wandelt diese in

einen weichen, zusammenhängenden, mit der Zunge formbaren "Teilchenbrei" um.

Wie bereits oben anhand der Loperamid-Formulierung illustiert, kann die erfindungsgemässe Zusammensetzung auch aus einem einzigen überzogenen Teilchen bestehen und beispielsweise eine mit dem erfindungsgemässen Überzug versehene Tablette sein. In diesen Fällen ist es im allgemeinen bevorzugt, einen aus mindestens zwei Schichten bestehenden Überzug mit den oben erläuterten Eigenschaften zu verwenden. Vorzugsweise kann eine solche Formulierung auch dadurch erhalten werden, dass die äusserste Schicht nicht auf das Teilchen aufgetragen wird, sondern dieses in Form einer Manteltablette umhüllt.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. Viskositätsangaben beziehen sich jeweils auf eine 1 %-ige wässrige Lösung. Prozentangaben bezeichnen jeweils Gew.-%, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben wird. Als hydratisierbare Polymere und Hilfsstoffe wurden in den Beispielen handelsübliche Mate-20 rialien wie Polyvinylpyrrolidon K 25 oder Polyvinylpyrrolidon K 90 (BASF, Ludwigshafen/BRD), Crospovidone bzw. Polyplasdone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon; BASF, Ludwigshafen/BRD bzw. ISP/BRD), Croscarmelose (quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose; FMC, Brüssel/Belgien), Blanose 7H4 oder Blanose 7H9 (Natriumcarboxymethylcellulose; Aqualon, Düsseldorf/BRD), Culminal (Methylcellulose; Hercules, Milldate/USA), Natrosol 250 HHX (Hydroxyethylcellulose; Aqualon, Düsseldorf/BRD), Hydroxypropylcellulose LH 11 oder Hydroxypropylcellulose LH 20 (Shinetsu, Tokio/Japan), M Klucel L (Hydroxypropylcellulose; Shinetsu, Tokio/Japan), Metolose 60 SH-50 (Hydroxypropylmethylcellulose; Shinetsu,

Tokio/Japan), Pharmacoat (Hydroxypropylmethylcellulose; Shinetsu, Tokio/Japan), Tablettose (Lactose; Meggle, Wasserburg/BRD), Eudragit L- oder Eudragit S-Lack (Methacrylsäure-Polymer Typ A bzw. B; Röhm, Darmstadt/ BRD) s und Eudragit RS-Lack (Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B; Röhm, Darmstadt/BRD) verwendet.

# Beispiel 1

## Herstellung des Wirkstoffkerns:

Ciprofloxacin-Base, mikronisiert, oder

10	Ciprofloxacin-Hydrochlorid	2000 g	
	Crospovidone XL-M (Polyplasdone XL-M)	110 g	
	Polyvinylpyrrolidon K 90	60 g	
	Wasser	900 g	
	Ethanol	1800 g	

Polyvinylpyrrolidon wird im Gemisch von Ethanol und Wasser gelöst; anschliessend werden die restlichen Pulver unter starkem Scheren in die Lösung eingerührt. Die 44,6 %-ige Suspension wird in einer Wirbelschichtapparatur bei einer Zulufttemperatur von 40°C auf 1,5 kg gesiebte Saccharose-Kristalle mit einem Durchmesser von 0,3 bis 0,6 mm aufgesprüht. Die getrockneten und gesiebten Teilchen (0,5-1,0 mm

### Auftragen der Polymerschicht:

In einem Sphäronizer werden die Teilchen, jeweils s nach vorherigem Befeuchten, portionenweise mit einer Pulvermischung aus

- 50 g Natriumchlorid (gemahlen),
- 50 g Natriumsaccharinat (gemahlen) und

Durchmesser) enthalten ca. 54% Wirkstoff.

- 50 g Natriumcarboxymethylstärke
- 30 beschichtet.

Danach werden die Teilchen, jeweils nach Befeuchten mit Ethanol/Wasser 1:1, mit einer Pulvermischung aus

275~g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H9, 8000 mPa·s) und

5 75 g Talk

15

20

beschichtet.

#### Beispiel 2

88 Gewichtsteile der im Beispiel 1 erhaltenen Pellets werden im Sphäronizer, jeweils nach vorherigem Befeuchten 10 mit einer 10 %-igen ethanolischen Lösung von Polyvinylpyrrolidon K 25, mit 12 Gewichtsteilen einer Mischung aus

Mannit	4 Teile
Xanthan-Pulver (3000 mPa-s, MG 1000000)	4 Teile
Mononatriumcitrat	3 Teile
Natriumcyclamat/Natriumsaccharinat 9:1	0,25 Teile
Zitronen-Pulveraroma	0,25 Teile
Siliziumdioxid	0,5 Teile

(Mengenangaben der Komponenten in Gewichtsteilen) beschichtet.

Danach wurden die Pellets zur Verbesserung der mechanischen Stabilität noch mittels einer Lösung, enthaltend 6 Gew.-% Hydroxypropymethylcellulose in Ethanol/Wasser 9:1, mit 0,5 Gew.-% (bezogen auf die eingesetzten Pellets) Hydroxypropylmethylcellulose überzogen.

25 Fügt man Wasser oder Speichel zu diesen Pellets bildet sich nahezu momentan eine klebende, zähviskose Schicht um die Pellets, die einerseits eine Diffusion des extrem bitter schmeckenden Wirkstoffes in die Mundhöhle für mindestens 3-5 Minuten verhindert und andererseits ein Zusammenkleben der dosierten Pellets zu einem zusammenhängenden, weichen, verformbaren Teilchenbrei bewirkt.

#### Beispiel 3

Aus Ciprofloxacin-Hydrochlorid, mikrokristalliner

5 Cellulose, Polyethylenglykol 6000 und Hydroxypropylcellulose LH 20 (Shin-Etsu, Japan) wird in an sich bekannter
Weise eine plastifizierte Masse, enthaltend 80 Gew.-% Wirkstoff, hergestellt und durch Extrusion und Sphäronisation
in Pellets mit einem Durchmesser von 0,6-1,25 mm überge10 führt. 3 kg dieser Pellets werden im Sphäronizer, jeweils
nach vorherigem Befeuchten mit einer 10 %-igen ethanolischen Polyvinylpyrrolidonlösung, mit 150 g gemählenem Natriumcarbonat beschichtet. Anschliessend werden die Pellets
in einer Filmcoatinganlage durch Besprühen mit einer 8 %-

15 igen ethanolischen Lösung mit

50 g Ethylcellulose (7 mPa $\cdot$ s) und

25 g Talk

überzogen. Die erhaltenen Pellets sind wenigstens 5 Minuten speichelresistent und man verspürt während dieser Zeit

20 praktisch keinen bitteren Geschmack im Mund.

3,1 kg der erhaltenen Pellets werden in einem Sphäronizer mittels einer Zweistoffdüse mit einer 25 \$-igen ethanolischen Suspension von

70 g mikronisierter Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H4, 8000 mPa·s, mittlere Korngrösse 20 µm) und 23 g Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 60 SH-50, 25 mPa·s) besprüht.

	3,15 kg der erhaltenen, überzogenen Pellets we	
	Sphäronizer jeweils nach vorherigem Befeuchten mit E	ltha-
	nol/Wasser 1:1 mit einer Pulvermischung aus	
	α-Lactosemonohydrat (200 mesh)	200 g
5	Hydroxyethylcellulose (Natrosol 250 HHX, 3000 mPa·s)	200 g
	Mononatriumcitrat (Pulver)	100 g
	Natriumcyclamat/Natriumsaccharinat 9:1	12 g
	Apfel-Trockenaroma	11 g
	Siliciumdioxid	4 g
10	Hydroxypropylcellulose LH 11	15 g
	beschichtet. Vor dem Trocknen und Sieben werden die	Pellets
	noch mit einer 6 %-igen Hydroxypropylmethylcellulose	e-Losunç
	(Ethanol/Wasser 8:2) überzogen bis zu einer Gewicht:	szunahme
	um 0,5%. 98% der Teilchen weisen einen maximalen Du	
15	ser zwischen 0,8 und 1,6 mm auf; der Wirkstoffgehal	t be-
	trägt 54%.	

#### Beispiel 4

In eine Hartgelatine-Kapsel der Grösse 000 (ohne Verschlussrille) füllt man 926 mg Pellets des Beispiels 3.

Nach Offnen der Kapsel durch Abzlehen des Kapseloberteils entleert man die erfindungsgemässen Teilchen auf einen Teelöffel. Appliziert man diese Teilchen mittels des Löffels auf die Zunge, so entsteht ein spontaner Speichelfluss, der die Teilchen in wenigen Sekunden zu einem wohlschmeckenden Teilchenbrei zusammenklebt. Der gelartige Brei klebt weder an der Zunge noch an den Zähnen und kann leicht geschluckt werden.

Versetzt man die Teilchen auf dem Löffel mit ca. 1 ml Wasser, verschmelzen die Pellets innert 10 Sekunden zu ei-30 nem viskosen, zusammerhängenden, an der Oberfläche nicht klebenden Brei. Dieser Teilchenbrei ist sehr leicht zu schlucken, ohne dass Teilchen in der Mundhöhle zurückbleiben.

## Beispiel 5

Je 1,85 g der nach Beispiel 3 erhaltenen Ciprofloxacin-Teilchen werden in runde, tiefgezogene PVC-Napfe (PVCAusgangsfolie 250 μm) gefüllt und die Näpfe mit einer Peeloff-Folie verschlossen. Zur Applikation zieht man die Peeloff-Folie ab und fügt mit einem Applikatorlöffel 2 g Wasser
in den tiefgezogenen Napf mit den Pellets. Das Wasser wird
sofort aufgesaugt und die erfindungsgemässen Pellets gehen
innert 10 Sekunden in einen viskosen, zusammenhängenden, an
der Oberflache nicht klebenden Pelletbrei über. Mit dem
Spatelteil des Applikators lässt sich der zusammenhängende
15 Brei quantitativ aus dem Napf entnehmen. Der an der Oberfläche gelartige Teilchenbrei lasst sich leicht quantitativ
schlucken, ohne dass Teilchen in der Mundhöhle verbleiben.

#### Beispiel 6

Je 1,85 g der nach Beispiel 3 erhaltenen Ciprofloxa
cin-Teilchen werden in runde, tiefgezogene, biplane Näpfe
(Durchmesser 20 mm, Tiefe ca. 10 mm) gefüllt und die Näpfe
mit Peel-off-Folie verschlossen. Die PVC-Ausgangsfolie hat
eine Dicke von 150-200 μm. Zur Applikation zieht man die
Peel-off-Folie ab und fügt mit dem Applikator 1,5 g Wasser
zu den Ciprofloxacin-Teilchen. Das Wasser wird sofort aufgesaugt und die erfindungsgemässen Pellets bilden innert 30
Sekunden eine viskose, zusammenhängende, biplane Pelletbrei-Tablette. Drückt man von unten gegen den flexiblen
Napf, so kann die Pelletbrei-Tablette quantitativ herausge-

15

drückt werden. Sie ist an der Oberfläche gelartig und nicht klebend, und sie kann mit den Fingern aufgenommen und in den Mund gesteckt werden. Unter der Einwirkung des einsetzenden Speichelflusses kann die Tablette mit der Zunge zu einem oder zwei länglichen, gut schluckbaren Breistücken geformt werden.

# Beispiel 7

Ciprofloxacin-Pellets gemäss Beispiel 2 werden in einen Pelletspender gefüllt, der durch einmaliges Drehen des
10 Dosierkopfes ca. 1,85 g Pellets in einen aufgesteckten Napf
abgibt. Wie im Beispiel 5 beschrieben, kann mittels eines
Applikators eine dosierte Menge Wasser in den Napf gegeben
und der gebildete viskose zusammenhängende Pelletbrei mit
einem rund geformten Spatel quantitativ entnommen werden.

#### Beispiel 8

Zur Herstellung von Loperamid-haltigen Teilchen werden folgende Komponenten eingesetzt:

			pro Teilchen
	Loperamid	0,2 kg	2 mg
20	Lactose	5,0 kg	50 mg
	Polyvinylpyrrolidon	0,2 kg	2 mg
	mikrokristalline Cellulose	1,0 kg	10 mg
	Maisstärke	0,6 kg	6 mg

wobei der mikronisierte Wirkstoff und die Hilfsstoffe ge-25 mischt und mit Wasser befeuchtet werden und die befeuchtete Masse durch ein 2,0 mm-Sieb gedrückt wird. Nach der Trocknung siebt man durch ein 0,8 mm-Sieb, fügt pro Teilchen 4,5 mg Crospovidone und 0,5 mg Magnesiumstearat hinzu und verpresst das Gemisch zu bikonvexen Teilchen mit einem Durchmesser von 5 mm.

Auf 6,0 kg der erhaltenen Teilchen (80000 Teilchen) werden 400 g Natriumalginat (2000 mPa·s, mittlere Korngrösse 5 15 µm) und 50 g Polyvinylpyrrolidon K 90 als Lösung bzw. Suspension in 1,2 kg Isopropanol aufgesprüht. Anschliessend wird auf die überzogenen Teilchen eine aussere Überzugsschicht aufgebracht, indem man die Teilchen mit einer Suspension aus

- 820 g Zitronensäure,
  - 160 g Natriumsaccharinat,
  - 25 g Zitronen-Flüssigaroma,
  - 150 g Hydroxypropylcellulose (Klucel L, 20 mPa·s),
  - 250 g Talk und
- 15 2645 g Ethanol (75 %-ig)

besprüht. Die Teilchen erzeugen nahezu momentan in der Mundhöhle einen beachtlichen Speichelfluss, mit dem ohne weiteres Wasser das mit einer zähviskosen, zusammenhängenden Schicht umhüllte Teilchen geschluckt werden kann. Der bittere Geschmack des Loperamids tritt nicht auf.

#### Beispiel 9

- $$3\ kg$$  Lactose-Granulatteilchen (Tablettose, 0,3-0,6 \$mm\$) werden in einer Beschichtungsapparatur mit einer Lösung aus
- 25 75 g Loperamid,
  - 75 g Natriumsaccharinat,
  - 150 q Natriumchlorid,
  - 200 g Wasser und
  - 800 g Ethanol

überzogen. Die erhaltenen Teilchen werden in einem Späronizer, jeweils nach vorherigem Befeuchten mit 10 %-iger ethanolischer Polyvinylpyrrolidon-Lösung, mit einem Gemisch aus

- 235 g Xanthan-Pulver (3000 mPa·s) und
- 50 g Talk

5

20

und anschliessend mit einem Gemisch aus

- 1.5 kg mikrokristalliner Cellulose,
- 0.2 kg Zitronensäure (Pulver),
- 0,1 kg Aspartam,
- 0,1 kg Orangen-Trockenaroma und
- 150 g Methylcellulose (Culminal, 3000 mPa·s) überzogen. Die getrockneten Teilchen werden zu biplanen Tabletten mit einem Gewicht von 150 mg (8 mm Durchmesser) verpresst. Innert 20 Sekunden ergeben die Tabletten im Mund 15 infolge des angeregten Speichelflusses einen zusammenhängenden, weichen, viskosen Teilchenbrei, der ohne Wasser sehr leicht zu schlucken ist. Der bittere Geschmack des Loperamids ist nicht festzustellen.

### Beispiel 10

- Auf 3,0 kg gemäss Beispiel 3 hergestellter, mit einer Schicht aus Natriumcarboxymethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose überzogener Ciprofloxacinhydrochlorid-Teilchen (ohne speichelflussfördernde äussere Schicht) wird, jeweils nach vorherigem Befeuchten mit einer 10 %-25 igen ethanolischen Polyvinylpyrrolidon-Lösung (Verbrauch:
  - 1,3 kg Lösung), portionenweise ein Gemisch aus
    - 1,7 kg mikrokristalline Cellulose,
    - 0,3 kg Natriumcarboxymethylstärke,
    - 0,15 kg Zitronensäure,
- 0,4 kg Hydroxypropylmethylcellulose (7,5 mPas), 30
  - 0.05 kg Aspartam und

0,1 kg Zitronenaroma-Trockenpulver. aufgetragen. Nach dem Trocknen haben die Teilchen einen Gehalt von ca. 33 Gew.-- Ciprofloxacin-Hydrochlorid.

Aus diesen Teilchen werden nach dem Zumischen von 0,5
5 Gew.-% Magnesiumstearat bei geringem Druck biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 20 mm und einem Wirkstoffgehalt von 750 mg Ciprofloxacin-Hydrochlorid gepresst. Die Härte der Tabletten beträgt ca. 60 N. Legt man eine Tablette auf die Zunge, bewirkt der einsetzende Speichelfluss innert 20 Sekunden die Bildung eines zusammenhängenden, viskosen Teilchenbreis, der an der Zunge, dem Gaumen und den Zähnen nicht klebt und der leicht geschluckt werden kann.

#### Beispiel 11

- 3 kg in an sich bekannter Weise hergestellte, magensaftresistente Pellets mit Wirkstoffgehalt von 73 Gew.-% 5-Aminosalicylsäure werden in einem Sphäronizer, jeweils nach vorherigem Bespruhen mit einer 10 %-igen Polyvinylpyrrolidon-Lösung in Ethanol/Wasser 7:3, mit einem Pulvergemisch
  - 100 g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H4, 8000 mPa·s, mittlere Korngrosse 20  $\mu$ m),
    - 25 g Mononatriumcitrat,
    - 15 g Aspartam und

25

30 g Vanillin-Trockenpulver

beschichtet. Die getrockneten und gesiebten Teilchen (0,81,4 mm) werden in einen Pelletspender gefüllt, der durch
Drehen des Dosierkopfes 1450 mg Pellets, entsprechend 1000
mg 5-Aminosalicylsäure, abgibt. Werden die Pellets mit einem Löffel auf die Zunge piaziert, ergeben sie innert 10

10

Sekunden einen weichen, zusammenhängenden Pelletbrei, der sich leicht schlucken lässt.

#### Beispiel 12

- 3 kg in an sich bekannter Weise hergestellte, magensaftresistente Pellets mit Wirkstoffgehalt von 73 Gew.-% 5Aminosalicylsäure werden in einem Sphäronizer, jeweils nach
  vorherigem Besprühen mit einer 10 %-igen ethanolischen Polyvinylpyrrolidon-Lösung, portionenweise mit einer Pulvermischung aus
  - 1,6 kg mikrokristalliner Cellulose,
    - 0.3 kg Natriumcarboxymethylstärke,
    - 0,3 kg Adipinsäure,
    - 0,13 kg Natriumhydrogencarbonat,
- 0,15 kg Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat, 25
  - 0,12 kg Aspartam,
  - 0,11 kg Vanillin-Trockenpulver und
  - 0.1 kg Siliziumdioxid

beschichtet. Zur Beschichtung benötigt man 1,5 kg Polyvi-

- nylpyrrolidon-Lösung. Nach der Trocknung haben die Teilchen einen Wirkstoffgehalt von ca. 35 Gew.-%. Aus diesen Teilchen werden bei geringem Druck biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 23 mm und einem Gewicht von 2860 mg, entsprechend 1000 mg Wirkstoff, gepresst. Die Härte der Ta-
- 25 bletten beträgt 60-80 N. Die Tabletten erzeugen im Mund einen erhöhten Speichelfluss und bilden innert 20 Sekunden einen zusammenhaftenden, weichen, mit der Zunge leicht verformbaren Pelletbrei, der sich leicht schlucken lässt.

# Beispiel 13

Aus Amoxicillin, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylcellulose und Lactose werden nach bekannten Verfahren der Extrusion und Sphäronisation Wirkstoffpellets mit
einem Amoxicillingehalt von 68 Gew.-% hergestellt. Ein Teil
dieser Pellets wird in bekannter Weise durch Überziehen mit
Eudragit L und Eurdragit RS in freigabeverzögerte, magensaftresistente Pellets übergeführt.

3 kg dieser freigabeverzögerten Pellets (Wirkstoffgehalt 59,1 Gew.-%) und 3 kg nicht verzögerter Pellets (Wirkstoffgehalt 68 Gew.-%) werden in einem Sphäronizer vorsichtig mit Wasser besprüht und anschliessend mit einer Pulvermischung aus

- 60 g Talk und
- 60 g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H4, 8000 15 mPa·s, mittlere Korngrösse 20 µm) beschichtet. Danach werden die Teilchen im Luftstrom und unter Rotieren der Sphäronizer-Scheibe langsam mit einer Suspension folgender Zusammensetzung übergossen:
  - 30 g Aspartam,
  - 45 g Zitronensaure,
    - 50 g Vanillin-Trockenaroma,
  - 150 g Hydroxyethylcellulose (Teilchengrösse 25  $\mu m$ , 4500 mPa·s).
  - 75 g Talk,

25

- 75 g Polyvinylpyrrolidon K 25 und
  - 650 g Ethanol.

Die erhaltenen Pellets, die einen Wirkstoffgehalt von ca. 58 Gew.-% aufweisen, werden in einen Pelletspender gefüllt, der bei einer halben Umdrehung des Dosierkopfes ca. 860 mg und bei einer vollen Umdrehung ca. 1720 mg auf z.B. einen Löffel dosiert (entsprechend 500 bzs. 1000 mg Amoxi-

5

15

cillin). Werden die Pellets mit dem Löffel auf die Zunge plaziert, erzeugen sie einen spontanen Speichelfluss und gehen in einen weichen, fruchtig schmeckenden Pelletbrei über, der sich leicht schlucken lässt.

### Beispiel 14

Ausgesiebte Ascorbinsäurekristalle werden in einer Wirbelschichtapparatur mit einer konzentrierten wässrigen Ascorbinsaure-Lösung ausgerundet. Nach dem Trocknen wird die Ascorbinsäure-Fraktion mit einer Teilchengrösse von 0,315 bis 0,7 mm (10 kg) in einem Sphäronizer mit einer Suspension nachfolgender Zusammensetzung langsam übergossen und im Luftstrom getrocknet:

- 150 g Aspartam,
- 150 g Zitronen-Aroma,
- 250 g Methylhydroxypropylcellulose (4500 mPa·s),
  - 50 q Talk,
  - 50 g Polyvinylpyrrolidon K 25 und
- 1400 g Ethanol.

Das gesiebte und getrocknete Material wird in einen
Pelletspender gefüllt, dessen Dosierkammern so eingestellt
sind, dass bei einer Umdrehung um 180° eine 500 mg Ascorbinsäure enthaltende Menge Pellets (532 mg) dosiert wird.
Gibt man diese auf die Zunge, so entsteht durch spontanen
Speichelfluss ein nach Zitrone schmeckender, zusammenhäns gender, sauer-süsser Pelletbrei, der leicht heruntergeschluckt werden kann.

## Beispiel 15

In einem Vakuum-Feuchtmischgerät werden 10 kg Zitronensäurekristalle mit einer Teilchengrösse von 0,25 bis 0,6
mm vorgelegt. Die Kristalle werden nach Befeuchten mit Ethanol so lange gerührt, bis eine klebrige Masse entsteht.
5 Diese wird mit Calciumcarbonat-Pulver abgestreut, wobei
sich das Calciumcarbonat vollständig auf die Zitronensäurekristalle bindet. Nach erneutem Befeuchten mit Ethanol
streut man wieder mit Calciumcarbonat ab. Auf diese Weise
entstehen schliesslich gut ausgerundete Calciumcarbonat10 Pellets mit einem Zitronensäurekern. Insgesamt werden nach
diesem Verfahren 5,8 kg Calciumcarbonat aufgetragen.

In der gleichen Apparatur werden 15 kg gesiebte Calciumcarbonat-Zitronensäure-Pellets (Fraktion 0,4-1,0 mm) unter Rühren mit einer Suspension aus

200 g Zitronensäure,

150 g Aspartam,

150 a Zitronen-Aroma,

50 g Orangen-Aroma,

450 g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H4, 8000 mPa·s, mittlere Korngrosse 20 μm),

200 q Talk und

1900 g Ethanol

im Vakuum beschichtet und gleichzeitig getrocknet.

Die erhaltenen Pellets können z.B. in einen Pelletsspender plaziert werden, dessen Dosierkammern so eingestellt sind, dass durch eine Umdrehung um 360° 2,350 g
Calciumcarbonat-Pellets dosiert werden, die die empfohlene
Tagesdosis von 800 mg Calcium enthalten. Werden die Pellets
z.B. mit Hilfe eines Löffels auf der Zunge plaziert, entsteht durch den rasch einsetzenden Speichelfluss eine wei-

10

20

25

che Pelletmasse, die sehr leicht heruntergeschluckt werden kann.

In analoger Weise können unter Verwendung von Magnesiumcarbonat anstelle von Calciumcarbonat entsprechende Ma-5 gnesiumcarbonat-Pellets erhalten und diese z.B. in einen Pelletspender plaziert werden, der bei einer halben Umdrehung 1,25 g Pellets dosiert, die 5 mMol (120 mg) Magnesium enthalten.

### Beispiel 16

In analoger Weise zu Beispiel 15 werden in einem Vakuumgranulierer 14 kg Zitronensaurekristalle beschichtet, aber anstelle von Calciumcarbonat mit 1,4 kg Vitaminmischung, enthaltend die Vitamine B1, B2, B6, B12, Folsäure, Vitamin E, Biotin, Vitamin C, Pantothensäure, Niacin und 15 als Trägerstoff Maltodextrin. 200 mg der Vitaminmischung enthalten den Tagesbedarf der genannten Vitamine.

Ohne Siebung werden die beschichteten Zitronensäure-Vitamin-Pellets in der gleichen Apparatur mit einer Suspension aus

60 g Weinsäure,

70 g Natriumcyclamat,

70 g Orangen-Aroma,

70 g Talk,

100 g Polyvinylpyrrolidon K 25,

400 g Methylhydroxypropylcellulose (Methocel E 6, 6 mPa-s) und

2100 g Ethanol

beschichtet und im Vakuum getrocknet.

Die beschichteten Pellets können z.B. in einen Pelletspender plaziert werden, dessen Dosierkammern so eingestellt sind, dass bei einer Umdrehung um 360° 2,34 g Pellets dosiert werden, die die empfohlene Tagesdosis an den s genannten Vitaminen enthalten. Werden die Pellets mit.einem Löffel auf der Zunge plaziert, ergeben sie innert 10 Sekunden einen weichen, zusammenhängenden Pelletbrei, der fruchtig nach Orangen schmeckt und sich leicht schlucken lässt.

#### Patentansprüche

- Pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge und umfassend ein oder mehrere uberzogene Teilchen, die einen Kern, enthaltend den mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, und einen aus einer oder mehreren Schichten bestehenden Überzug aufweisen, dadurch gekennzeichnet, dass
- (a) die Überzugschicht bzw. die Überzugsschichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und
  - (b) die Überzugsschicht bzw. die ausserste der Überzugsschichten eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält.
- 20 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als hydratisierbares Polymer ein nicht-ionisches Polymer mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung bei 25°C, von 3 bis 10000 mPasoder ein ionisches Polymer mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung bei 25°C, von 3 bis 30000 mPaso. enthält.
  - Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als hydratisierbares Polymer Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose,
- 30 Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Natrium-

WO 98/06385 PCT/CH97/00299

carboxymethylcellulose, Polyacrylsaure, Polyacrylat, Alginsaure, Alginat, Pektin, Xanthan, Galaktomannan, Guargummi, Hydroxypropylguargummi, Gelatine und/oder Gummi arabicum enthält.

- 5 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein hydratisierbares Polymer mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung bei 25°C, von mindestens etwa 25 mPa·s enthalt.
- 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das hydratisierbare Polymer eine mittlere Korngrösse von höchstens 200 µm aufweist.
- Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Überzug in einer Menge von 5
   bis 75 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, vorliegt.
- 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff Loperamid, Mesalazin, Olsalazin, Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Omeprazol, Sucralfat, Pantoprazol, Pancreatin, Bisacodyl, Lactulose, Acetylsalicylsaure, Paracetamol, Ibuprofen, Morphin, Tramadol, Naproxen, Diclofenac, Piroxicam, Terfenadin, Astemizol, Ambroxol, Acetylcystein, Theophyllin, Atenolol, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Isosorbidmononitrat, Amitriptylin, Nitrazepam, Budesonid, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Amoxicillin, Cefaclor, Cefadroxil, Tetracyclin, Erythromycin, ein pharmazeutisch angehmares Salz eines dieser Wirkstoffe oder

eine Kombination zweier oder mehrerer dieser Wirkstoffe und Salze enthält.

- 8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als speichelflussförderndes s Mittel eine wasserlösliche organische Säure bzw. ein wasserlösliches Salz einer wasserlöslichen organischen Säure und/oder eine wasserlösliche, osmotisch wirkende Substanzenthalt.
- 9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie als speichelflussförderndes Mittel Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure, ein Natrium- oder Kaliumsalz dieser Säuren, Glucose, Fructose, Saccharose, Xylit, Mannit, Sorbit, Maltit oder eine Kombination zweier oder mehrerer dieser Verbindungen ent-15 hält.
- 10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Überzug aus zwei oder mehreren Schichten besteht und die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung bei 25°C gemessene Viskosität des hydratisierbaren Polymers einer Schicht des Überzugs jeweils nicht grösser ist als die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung

bei 25°C gemessene Viskosität des hydratisierbaren Polymers

der benachbarten inneren Schicht des Überzugs.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeich-25 net, dass die äusserste Schicht des Überzugs ein hydratisierbares Polymer mit einer Viskosität von 25 bis 5000 mPa-s enthält und die zweitäusserste Schicht des Überzugs ein nicht-ionisches, hydratisierbares Polymer mit einer Viskosität von 5000 bis 10000 mPa-s und/oder ein ionisches, hy15 des Polymers beziehen.

dratisierbares Polymer mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPa-s enthält, wobei sich die Viskositätswerte jeweils auf die bei  $25\,^{\circ}$ C gemessene Viskosität einer  $1\,$ %-igen (Gew./Gew.) wässrigen Lösung des Polymers beziehen.

- s 12. Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass die äusserste Schicht des Überzugs Polyvinylpyrrolidon oder einen Celluloseether mit einer Viskosität von 25 bis 5000 mPas und die zweitäusserste Schicht
  des Überzugs Natriumcarboxymethylcellulose mit einer Viskosität von 5000 bis 8000 mPas, Polyacrylsäure mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPas oder einen Celluloseether
  mit einer Viskosität von 5000 bis 10000 mPas enthält, wobei
  sich die Viskositätswerte jeweils auf die bei 25°C gemessene Viskosität einer 1 %-igen (Gew./Gew.) wässrigen Lösung
  - 13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass in der zweitäussersten Schicht des Überzugs ein hydratisierbares Polymer mit einer mittleren Korngrosse von hochstens 50 µm verwendet wird.
- 20 14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die zweitäusserste Schicht des Überzugs in einer Menge von 0,25 bis 50 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreie Schicht und bezogen auf den im wesentlichen wasserfreie mirkstoffhaltigen Kern, und die äusserste Schicht des Überzugs in einer Menge von 3 bis 60 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreie Schicht und bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, vorliegt.

- 15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Kern eine geschmackskaschierende, magensaftresistente oder die Wirkstofffreigabe verzögernde Lackschicht aufweist.
- 5 16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die überzogenen Teilchen einen maximalen Durchmesser von 0,25 bis 12 mm aufweisen.
- Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere überzogene Teilchen
   enthält und die bei Kontakt mit Speichel gebildete formbare
   Masse ein Zusammenkleben der Teilchen bewirkt.
- 18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem einzigen überzogenen Teilchen besteht, das einen maximalen Durchmesser von 3 bis 12 mm aufweist.
  - 19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen wasserfrei ist.
- 20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere überzogene Teilchen und Wasser in einer Menge von 23 bis 75 Gew.-% enthält und als eine einzige zusammenhängende, viskose Masse mit ausreichender Konsistenz vorliegt, dass sie, ohne zu zerfallen, mit der Hand oder mittels eines Löffels oder Spatels eingenommen werden kann.
  - 21. Verfahren zur Herstellung der in den Ansprüchen 1 bis 20 definierten pharmazeutischen Zusammensetzung, dadurch

gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Teilchen, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge, mit einer oder mehreren Schichten überzieht, wobei

- (a) die Schicht bzw. die Schichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und
  - (b) die Schicht bzw. die äusserste Schicht eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält.
  - dass man, gewünschtenfalls, die überzogenen Teilchen zusammen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen in eine galenische Darreichungsform bringt und
- dass man, gewünschtenfalls, die Zusammensetzung mit Wasser zo in einer Menge von bis zu 300 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, versetzt.
- 22. Pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, umfassend ein oder mehrere Teilchen, die mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge enthalten, und eine durch Kontakt mit Speichel gebildete zusammenhängende, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse, die das wirkstoffhaltige Teilchen bzw. die wirkstoffhaltigen Teilchen umhüllt und die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und die eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels und mindestens ein hvdrati-

sierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer in mindestens teilweise hydratisierter Form enthält.

- 23. Arzneimittelpackung, umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 20 und die 5 Anweisung, die Zusammensetzung durch direkte Applikation in den Mund einzunehmen oder vor der Einnahme mit einer dosierten Menge von 30 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung, zu versetzen.
- 24. Methode zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten durch orale Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend die Herstellung der in Ansprüchen 1 bis 20 definierten pharmazeutischen Zusammensetzung, gewünschtenfalls die Zugabe einer dosierten Menge von 30 bis 300
- 15 Gew.-% Wasser, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, und die direkte Applikation der Zusammensetzung in den Mund.

PCT/CH 97/00299

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

T.P.C. 6 A61K9/59 A61K9/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national olassification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

entation searched (classification system followed by classification symbols) A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. 1-24 EP 0 281 513 A (ZYMA SA) 7 September 1988 see the whole document & US 4 882 169 A cited in the application 1-24 WO 88 06893 A (BENZON PHARMA A/S) 22 September 1988 see the whole document & US 5 288 500 A cited in the application WO 93 01800 A (KO) 4 February 1993 1-24 cited in the application see page 2, line 11 - page 3, line 2 see page 11, line 6 - page 13, line 1 -/--

X Further documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.
**Operated endingeries of clader documents:  **A' documented defining the generated states of the art which is not  **C' exister document being halidated on or of the the international  fling dates  **L' documents which may those double on pricingly defendly or  **C' documents which may those double on pricingly defendly or  **Of comment whether may those double on pricingly defendly or  **C' documents whether may those double on your date of under  **C' documents whether paid on a read decided one, as, as whibition or  **C' documents whether paid on a read decided one, as, as whibition or  **C' documents whether paid on the informational fifting date but  **C' documents whether paid on the informational fifting date but  **C' documents whether paid on the informational fifting date but  **C' documents whether paid decided one of the informational fifting date but  **C' documents whether paid decided one of the informational fifting date but  **C' documents whether paid decided one of the informational fifting date but  **C' documents whether paid the information of the paid on the information of the paid on the paid the paid	17 their document published that the intermedical filting dis- sert printing data and not in control with the applications but their but understand the principle or theory underlying the intermediate of the principle or theory underlying the resolution.  Control be considered noted or cannot be considered to control be considered or control or considered to control be considered or control or control or control or control be controlled or control or control or control or control to document or control or control or control or control or control or the control or control or control or control or control or control or the control or control or control or control or control or control or control or control or control or control or control or control or control or control or
Date of the actual completion of the international search  6 November 1997	Date of mailing of the international search report 2 0. 11. 97
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer Benz, K

m PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

1

Intern. al Application No PCT/CH 97/00299

		FC1/CH 37/00233
	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Relevant to claim No.
alegory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	перичен и один но,
A	EP 0 662 320 A (SHOWA YAKUHIN KAKO CO., LTD.) 12 July 1995 cited in the application see page 3. line 1 - line 5 see page 6. line 19 - line 25 see page 13, line 39 - line 44	1-24
A	DATABASE WPI Week 9642 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-413087 XP082031496 & BR 9 403 617 A (RHODIA FARMA LTDA) , 3 June 1996 cited in the application see abstract	1-24
		***
	÷	
		4

1

International application No. PCT/CH 97/00299

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of tirst sneet)
This inte	ernational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Remark: Although the claim(s) 24 refer(s) to a treatment to be applied to human/animal bodies, a search was made based on the indicated effects of the compound.
2.	Claims Nos: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be earnied out, specifically:
	е .
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Вох П	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
ı. 🗆	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	k on Protest
	No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

Information on patent tamey members

Interns at Application No PCT/CH 97/00299

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 281513 A	07-09-88	AU 1119488 A DK 51688 A JP 63196511 A US 4882169 A ZA 8800726 A	04-08-88 04-08-88 15-08-88 21-11-89 03-08-88
WO 8806893 A	22-09-88	AU 605859 B AU 1546088 A CA 1312280 A DK 633288 A EP 0308452 A JP 1502668 T US 5147655 A US 5288500 A	24-01-91 10-10-88 05-01-93 11-11-88 29-03-89 14-09-89 15-09-92 22-02-94
WO 9301800 A	04-02-93	AU 665564 B CA 2114122 A EP 0596962 A HU 67007 A JP 6511237 T NZ 243722 A US 5484609 A	11-01-96 04-02-93 18-05-94 30-01-95 15-12-94 27-09-94 16-01-96
EP 662320 A	12-07-95	US 5496563 A CA 2116563 A WO 9304670 A US 5556640 A	05-03-96 18-03-93 18-03-93 17-09-96

Form PCT/ISA/210 (patent tamily annex) (July 1992)

Intern ... ales Aktenzeichen PCT/CH 97/00299

•	MI	A DOIETTIE DI MA	DES ANME	LDUNGSGEGENSTANDES
	DK	6 461K		A61K9/54

och der Internationalen Patentkiassiffikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherohierter Mindestprüfstoff (Klassifikabonsaystem und Klassifikabonsaymbole ) IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

Kategorie*	rie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr.	
A	EP 0 281 513 A (ZYMA SA) 7.September 1988 siehe das ganze Dokument	1-24
A	& US 4 882 169 A in der Anmeldung erwähnt 	
A	WO 88 06893 A (BENZON PHARMA A/S) 22.September 1988 siehe das ganze Dokument	1-24
A	& US 5 288 500 A in der Anmeldung erwähnt 	
A	WO 93 01800 A (KO) 4.Februar 1993 in der Annmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 11 - Seite 3, Zeile 2 siehe Seite 11, Zeile 6 - Seite 13, Zeile	1-24

X Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entrehmen

X Siehe Anhang Patentfamilie

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

2 0. 11. 97

6.November 1997

chrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijawijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016 Bevolknächtigter Bediensteter

8enz, K

Formblatt PCT/ISA/210 (Blaft 2) (July 1992)

1

Seite 1 von 2

Intern sales Aktenzeichen
PCT/CH 97/00299

	PC1/CH 9//00259				
C.(Fortsetz	(Fortsetzung) ALB WEBENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommen o	sen Teile	Betr. Anspruch Nr.		
A	EP 0 662 320 A (SHOWA YAKUKIN KAKO CO., LTD.) 12.Juli 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3. Zeile 1 - Zeile 5 siehe Seite 6. Zeile 19 - Zeile 25 siehe Seite 6. Zeile 39 - Zeile 44		1-24		
A	DATABASE WPI Meek 9642 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-413087 XP002031496 & BR 9 403 617 A (RHODIA FARMA LTDA), 3.Juni 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung		1-24		
	· · · · · ·				
	3				
	000				
	,				
			-		

Comptent PCT/SA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Ad 18

1

iter inales Aktenzeicher

PCT/CH 97/00299

Feld I	Bemerkungen zu den Anspruchen, die sich als nicht fechlerchierbal erwinden.
Gemäß	Artikel 17(2)e) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstwit:
1 X	Anapriche Nr. wel Sie sch auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämmteh Bemerkung: Obwohl der (die) Anapruch (üche) 24 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Kurpers beziehten), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/zusammensetzung.  Anaproche Nr. west es sich auf Teis der wiemstonsten Anmebung bezehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entaprechen, daß eine senroche internationale Recherche nicht durungsführt werden kann, hännlich
3.	Ansprüche Nr wet es sein dabei um abhängige Ansprüche handet, de recht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 e) abgeletit sind.
Feld II	Bemerkungen bei mangeinder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
	mationals Recherchenbehörde het testgestellt, daß diese internationele Anmetikung mehrere Erfindungen enthält:
	•
1- [	De oer Anmekter alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzerig entrichtet hat, entreckt sich dieser etemptionale Recherchenbenohl auf elle rechercherbzen Ansprüche der internationalen Anmedung
2.	De bir alle rechercherbaren Arsprüche die Recherche ohne annen Arbeits südwend durchgelührt werden kommit, dier dem nastatione Recherchergebürg gesechterligt hältig, has die Veremaunnele Recherchenhehörde hodit zur Zahlung einer stocken Gebühr studiphoten.
3. <u></u>	Die der Annekter zur einige der entredentehen zusätzlichen Recherchangsbühren rechtzellig entrettet het, entredet sich dieser demandonale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrettet worden and, nämlich auf die Ansprüche Nr.
• [	Der Anmelder hat die erfunderfishen zus Matikiene Recherchengebühren nicht rechtzebig entrichtel. Der internetionale Recher- che zuseiche beschrändt auch daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwährte Erfindung; diese all in folgenden Ansprüchen er- faßt:
Berne	wungen hanslohllich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte onne Widerspruch.

Formblett PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 1 (1))(Juli 1992)

Angeben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Intern alse Alderszeichen
PCT/CH 97/00299

		1	CII 37700E33
im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 281513 A	07-09-88	AU 1119488 A DK 51688 A JP 63196511 A US 4882169 A ZA 8800726 A	04-08-88 04-08-88 15-08-88 21-11-89 03-08-88
WO 8806893 A	22-09-88	AU 605859 B AU 1546088 A CA 1312280 A DK 633288 A EP 0308452 A JP 1502668 T US 5147655 A US 5288500 A	24-01-91 10-10-88 05-01-93 11-11-88 29-03-89 14-09-89 15-09-92 22-02-94
WO 9301800 A	94-92-93 <u>-</u>	AU 665564 B CA 2114122 A EP 0596962 A HU 67007 A JP 6511237 T NZ 243722 A US 5484609 A	11-01-96 04-02-93 18-05-94 30-01-95 15-12-94 27-09-94 16-01-96
EP 662320 A	12-07-95	US 5496563 A CA 2116563 A WO 9304670 A US 5556640 A	05-03-96 18-03-93 18-03-93 17-09-96
		,	•

Formblatt PCT/ISA/210 (Anheng Petentlamile)(Juli 1992)